

THESIS

WÜRZBURG

1967

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

ÄNDERUNGEN DES KALIUMS UND DER GLUCOSE IM SERUM
UND IN DEN ERYTHROCYTEN NACH PERORALER MEDIKATION
VERSCHIEDENER DIURETIKA

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hans-Jürgen Spech

aus Neunkirchen/Saar

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Würzburg 1967

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

ÄNDERUNGEN DES KALIUMS UND DER GLUCOSE IM SERUM
UND IN DEN ERYTHROCYTEN NACH PERORALER MEDIKATION
VERSCHIEDENER DIURETIKA

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Hans-Jürgen Spech

aus Neunkirchen/Saar

Würzburg 1967

Referent: Univ.-Doz. Dr. med. W. Gross

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Franke

Tag der mündlichen Prüfung:

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	
1. Das Problem des aktiven Transportes	3
2. Austauschmechanismen	4
3. Erläuterung der Fragestellung	5
4. Wahl der Probanden und verwendeten Diuretika	7
5. Methodik der ausgeführten Untersuchungen	7
a) Elektrolytbestimmung in Serum und Vollblut	8
b) Glucosebestimmung in Serum und Vollblut	9
c) Adenosintriphosphatbestimmung im Vollblut	10
d) Bestimmung des Hämatokrites	11
e) Berechnung des Elektrolyt-, Glucose- und Adenosintriphosphatgehaltes der Erythrocyten	11
f) Statistische Auswertung der Ergebnisse	12
B. HAUPTTEIL	
I. Darstellung der Untersuchungsergebnisse	13
1. Verhalten der Elektrolyte unter Diuretika	13
a) Kalium im Serum	13
b) Kalium im Vollblut	14
c) Kalium in den Erythrocyten	14
d) Natrium im Serum	14
e) Natrium im Vollblut	14
f) Natrium in den Erythrocyten	15

	Seite
2. Verhalten der Glucose unter Diuretika	15
a) Glucose im Serum	15
b) Glucose im Vollblut	15
c) Glucose in den Erythrocyten	15
3. Verhalten des Adenosintriphosphates unter Diuretika	16
a) ATP im Vollblut	16
b) ATP in den Erythrocyten	16
4. Verhalten des Hämatokrites unter Diuretika	16
5. Ergebnisse der Korrelationsrechnung	17
II. Diskussion der Ergebnisse	18
1. Verhalten der Elektrolyte	18
a) Kalium	18
b) Natrium	19
2. Verhalten der Glucose	20
3. Verhalten des ATP's	21
4. Verhalten des Hämatokrites	23
5. Verhalten der Elektrolyte und Glucose zueinander	23
C. ZUSAMMENFASSUNG	30
D. ANHANG	31
I. Graphische Darstellungen	31
II. Literaturverzeichnis	49

A. EINLEITUNG

1. DAS PROBLEM DES AKTIVEN TRANSPORTES

Wo immer man in einem Organismus auf lebende Zellen trifft, läßt sich eine Konzentrationsdifferenz des extra- und intrazellulären Milieus nachweisen. - Im Blut zum Beispiel steht einem höheren Natriumgehalt des Serums ein niedrigerer Natriumgehalt der Erythrocyten gegenüber. Umgekehrt liegen die Verhältnisse für das intra- und extraerythrocytäre Kalium. Dieser Tatbestand läßt sich nicht allein mit der Ausbildung von Donnan-Gleichgewichten erklären. Es sind vielmehr Mechanismen anzunehmen, die Stoffe gegen ein bestehendes Konzentrationsgefälle aktiv durch Zellmembranen zu transportieren vermögen (LEFÈVRE, USSING, WILBRANDT u.a.) (37, 42, 44, 49, 62, 67 - 69, 71 - 73, 80). Diesen Vorgang hat man als "bergauferichteten oder aktiven Transport" bezeichnet. Er ist gegen den passiven Diffusionsausgleich gerichtet, der stets dort zu finden ist, wo permeable Membranen unterschiedliche Konzentrationsdifferenzen von Ionen voneinander trennen.

Bis heute gibt es keine einheitliche Definition für den Begriff des "aktiven Transportes". Die Mehrzahl der Autoren versteht darunter einen Transport vom niedrigeren zum höheren elektrochemischen bzw. chemischen Potential der Zelle. Eine andere Definition bezeichnet alle Transporte als "aktiv", die irgendeine Beteiligung der Zelle notwendig macht, z.B. auch Trägertransporte, die nicht "bergauf" führen (42).

Über die Einzelheiten der ablaufenden biologischen Vorgänge, die wahrscheinlich in der Zellmembran lokalisiert sind, herrscht noch weitgehend Unklarheit, so daß man gezwungen ist, mit hypotheti-

schen Modellvorstellungen zu arbeiten.

Weiter gilt es als unwahrscheinlich, daß es sich bei allen beobachteten aktiven Transportmechanismen um ein einheitliches Funktionsprinzip handelt (WILBRANDT; 61, 82). Allgemein anerkannt ist jedoch die Annahme, daß ein aktiver Transport nur mit Hilfe von Trägersystemen ablaufen kann, die mit der Zellmembran in Zusammenhang stehen. Dabei ist das Wesentliche die vorübergehende Bindung des zu transportierenden Stoffes an ein als Träger (carrier) bezeichnetes Molekül, die anschließende Bewegung des gebildeten Träger-Substratkomplexes über eine definierte Strecke und die Freisetzung des Substrates am Ende dieser Transportstrecke (49, 60, 62, 81). Es handelt sich anscheinend um einen reversiblen, endergonischen Vorgang, der sowohl für Kationen, als auch eine Reihe von organischen Molekülen, wie Zucker und Aminosäuren, beschrieben worden ist (20, 24, 38 - 42, 67, 68, 77, 83).

2. AUSTAUSCHMECHANISMEN

Der aktive Transport zeichnet sich durch zwei wesentliche Komponenten aus:

- a) Die Bildung eines Trägersubstratkomplexes.
 - b) Den Transport des Substrates durch die Zellmembran.
- Erst die zweite Komponente gibt das eigentliche Kriterium für einen aktiven Transport. - Als Nachweis für die Bewegung des Träger-Substratkomplexes durch die Zellmembran gilt ein Vorgang, der nach WIDDAS als "Gegentransport" bezeichnet wird (LEFÈVRE, ROSENBERG, WIDDAS, WILBRANDT; 37 - 40, 60, 76, 82, 83). Hierunter versteht man einen Transport, der bergauf erfolgen kann, der aber nicht von der Konzentrationsdifferenz der Substrate ange-

trieben wird, sondern von der gleichzeitigen Bewegung eines zweiten Substrates in der Gegenrichtung. Dieser Gegentransport ist jedoch nur bei einer gemeinsamen Affinität zweier Substrate zu einem Trägersystem oder zu zwei aneinandergeschaltete Trägersysteme zu erwarten. Solche Verhältnisse konnten an menschlichen Erythrocyten z. B. für die beiden Zucker Glucose und Xylose nachgewiesen werden. In einem in-vitro-Versuch werden Erythrocyten in einer Glucose-Xyloselösung äquilibriert und in eine Außenlösung von gleicher Glucose-, aber erniedrigter Xylosekonzentration eingebracht. Daraufhin kommt es zu einem Glucoseeinstrom in die Zellen bei gleichzeitigem Xyloseausstrom. Der Gegentransport von Glucose hält so lange an wie Xylose aus den Erythrocyten ausströmt.

Ähnliche Beobachtungen konnten auch an Herzmuskel-, Hefe- und Bakterienzellen gemacht werden (CIRILLO, PARK; 4, 51, 52, 53). Sie bestätigen sich auch für andere Zuckermoleküle wie Mannose, Sorbose, Galaktose und Arabinose, für Elektrolyte und Aminosäuren.

3. ERLÄUTERUNG DER FRAGESTELLUNG

Der steigende Einfluß neuerer Diuretika bzw. Saluretika in der klinischen Ödemtherapie hat in Beziehung auf ihre Nebenwirkungen zur Diskussion eines sogenannten "diabetogenen Effektes" und des "Thiaziddiabetes" auf der einen Seite und der Hypokaliämie auf der anderen Seite geführt. Beide Erscheinungen lassen sich häufig nebeneinander beobachten. RAPOPORT erwähnt in diesem Zusammenhang die erfolgreiche Behandlung eines unter der Gabe von Diuretika aufgetretenen "Diabetes" mit Kaliumgaben (57). So drängt sich die Frage auf, ob nicht unter der Wirkung von Diuretika

irgendeine Beziehung zwischen Glucoseanstieg und Kaliumverlust besteht; zumal LEFÈVRE einen Gegentransport von Glucose und Kalium diskutiert. CRANE geht auf die Beziehung zwischen Zuckeraufnahme und Verhalten der Alkaliionen näher ein. Er sagt, daß in Abwesenheit von Natriumionen kein aktiver Transport von Zucker in die Zelle stattfindet. Kommt es nun bei einer Abnahme der intrazellulären Kaliumkonzentration zu einem Natriumeinstrom in die Zelle, so bilden Natrium und Glucose mit einem Träger einen Komplex, der die Membran passiert und in der Zelle zu einer Anreicherung von Natrium und Glucose führt (3a).

Auf dem II. Freiburger Hochdrucksymposion (1964) äußerte GROSS die Ansicht, daß möglicherweise bei den Diuretika ein Kalium-Glucose-Regulationsmechanismus im Sinne des Gegentransportes eine Rolle spielen könnte (16). Außerdem wird für die Diuretika von einer Reihe anderer Autoren eine Beziehung zwischen negativer Kaliumbilanz und Ansteigen der Blutzuckerwerte für möglich erachtet (33, 34, 35, 57). Andere wiederum lehnen eine solche Beziehung ab (43). Sie argumentieren, daß z.B. das Diazoxid im Gegensatz zu den anderen Diuretika keine Kaliumverluste herbeiführe, und so könne auch die Blutzuckersteigerung durch sulfonamidierte Thiazide nicht auf einem Kaliumverlust beruhen. Weiter beschreibt SENFT einen Versuch, bei dem bei Ratten auf diätetischem Wege eine sehr niedrige Kaliumbilanz erzeugt wurde; die Tiere reagierten jedoch nur mit einem sehr geringen und keinesfalls regelmäßigem Anstieg der Blutzuckerkonzentration (64).

Mit meinen vorliegenden Untersuchungen sollte der Versuch gemacht werden, eine Antwort auf diese Fragen aus dem Blickwinkel des Gegentransportes zu geben.

4. WAHL DER PROBANDEN UND VERWENDETEN DIURETIKA

Jedes der verwendeten Diuretika habe ich einer Gruppe von 10 bzw. 20 herz-, kreislauf- und stoffwechselgesunden Normalpersonen verabreicht. Die insgesamt 70 Probanden wiesen einen Altersmittelwert von 31,0 Jahren auf, die älteste Versuchsperson war 66 Jahre, die jüngste 17 Jahre alt. Das Verhältnis vom männlichen zum weiblichen Geschlecht war ausgeglichen.

In magennüchternem Zustand wurde je eine Blutentnahme aus der Cubitalvene vor Gabe des Diuretikums und 3 Tage später nach Abschluß des Versuches vorgenommen. Die Medikamente wurden in der Regel zur Mittagszeit an 3 aufeinanderfolgenden Tagen oral zugeführt. Die Bestimmung der zugeführten Elektrolyt- und Zuckermengen, sowie die Messung des Umfanges der Diurese konnten aus technischen Gründen nicht durchgeführt werden. Verabreicht wurde Normalkost.

Die angegebenen Diuretika verwandte ich in folgenden Dosen:

- | | | | |
|----|--------------------|---|----------------------------|
| 1) | HYDROCHLOROTHIAZID | : | 50 mg / die (10 Probanden) |
| 2) | FUROSEMID | : | 80 mg / die (20 Probanden) |
| 3) | ETACRYNSÄURE | : | 50 mg / die (20 Probanden) |
| 4) | CHLORYDROFURAMID | : | 50 mg / die (20 Probanden) |

5. METHODIK DER AUSGEFÜHRTEN UNTERSUCHUNGEN

Die Bestimmung der Elektrolyte habe ich mit dem Flammenphotometer "Eppendorf" durchgeführt. Die Messung des Glucose- und Adenosintriphosphatgehaltes erfolgte nach dem UV-Test mit dem Photometer "Eppendorf", das mit einem Registrierzusatz versehen war. Meßstrahlengang 366 m μ . Um die Temperatur konstant zu halten, benutzte ich einen von warmem Was-

ser ($T_0 = 25^{\circ}\text{C}$) durchströmten Küvettenhalter. Schichtdicke der inkubierten Lösungen 10 mm. Die Ansätze folgten im Prinzip den zusammengesetzten Tests nach WARBURG (75).

a) Bestimmung der Elektrolyte in Serum
und Vollblut

Bei der Bestimmung der Serumelektrolyte muß die gegenseitige Beeinflussung der Ionen ausgeglichen werden. Hierzu ist die Herstellung von definierten Eichlösungen notwendig. Mit ihnen wird das Flammenphotometer vor jeder Messung geeicht. Die Eichlösungen für die Serumelektrolytanalyse enthalten:

KCl	0,28604 g
NaCl	8,38797 g
Aqua tridest ad	1,00000 ml

Eine derartige Lösung enthält 3,84 mval/l Kalium und 131,8 mval/l Natrium. Vor Gebrauch dieser Lösungen muß entsprechend der Serumverdünnung im Verhältnis 1 : 20 verdünnt werden.

Für die Vollblutanalyse verwandte ich folgende Eichlösungen:

KCl	3,81384 g
NaCl	4,57272 g
Aqua tridest ad	1,00000 ml

Auch diese Lösung, die 51,2 mval / l Kalium und 78,2 mval / l Natrium enthält, verdünnte ich entsprechend der Vollblutverdünnung im Verhältnis 1 : 200.

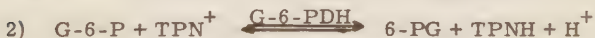
b) Glucosebestimmung im Serum und Vollblut

Prinzip (nach SLEIN; 66):

Glucose wird in einer von Hexokinase katalysierten enzymatischen Reaktion durch ATP zu Glucose - 6 - Phosphat (G-6-P) aufphosphoryliert:



Durch das Enzym Glucose - 6 - Phosphat - Dehydrogenase (G-6-PDH) wird Glucose - 6 - Phosphat unter Mitwirkung von Triphosphopyridinnucleotid (TPN) in 6-Phospho-Gluconat (6-PG) überführt:



Die aus TPN entstehende TPNH-Menge ist äquivalent der Glucose-6-Phosphat-Menge bzw. der umgesetzten Glucosemenge. TPNH ist Meßgröße und wird auf Grund seiner lichtoptischen Absorption bei einer Wellenlänge von 366 m μ bestimmt.

Ausführung:

Das Enteiweißen des Serums und des Vollblutes erfolgte mit Perchlorsäure im Verdünnungsverhältnis 10 : 1 (Verdünnungsansatz der verwendeten Perchlorsäure : 2,85 ml 70 - prozentiger Perchlorsäure

habe ich mit Aqua tridest auf ein Volumen von 100 ml aufgefüllt.
Weiter habe ich den Stoffwechsel der Erythrocyten durch Zugabe von 5-prozentigem Natriumfluorid zum Vollblut blockiert.

Bestimmungsansatz:

Zu 2,6 ml Triäthanolaminpuffer (TRA-Puffer: pH = 7,5; 4×10^{-3} mol MgSO_4 auf 80 ml Aqua tridest) gab ich 0,1 ml TPN ($1,2 \times 10^{-2}$ mol), 0,1 ml ATP ($1,6 \times 10^{-2}$ mol) und 0,2 ml Überstand.

Starten mit 0,02 ml Hexokinase/Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (HK/G-6-PDH; HK = 1mg/ml; G-6-PDH=2 mg/ml).

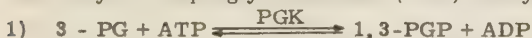
Schichtdicke: 10 mm, Meßstrahlengang : 366 m μ , $T_o = 25^\circ\text{C}$.

Aus der vom Photometer angegebenen Extinktionsdifferenz berechnete ich dann den Glucosegehalt des Serums und Vollblutes.

c) Adenosintriphosphatbestimmung im Vollblut

Prinzip (nach Adam; 1):

Das Enzym Phosphoglyceratkinase (PGK) katalysiert die Reaktion:



Bestimmt man mit Hilfe folgender durch Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) katalysierten Indikatorreaktion:



die aus 3-GP und ATP gebildete Menge an 1,3-PGP, so ist der DPNH-Verbrauch ein Maß für die umgesetzte ATP-Menge.

Ausführung:

Das Enteiweißen des Vollblutes nahm ich durch Zugabe von Perchlorsäure im Verhältnis 1 : 1 vor (Verdünnungsansatz der verwendeten Perchlorsäure : 5 ml 70-prozentiger Perchlorsäure

mit Aqua tridest zu einem Volumen von 100 ml auffüllen).

Bestimmungsansatz:

Zu 2,4 ml Triäthanolaminpuffer / 3-Phosphoglycerat (TRA-Puffer / 3-PG : pH = 7,6 ; 4×10^{-3} mol MgSO_4 ; 6×10^{-3} mol 3-PG auf 50 ml Aqua tridest) gab ich 0,04 ml reduziertes Diphosphopyridin-nucleotid (DPNH : $1,2 \times 10^{-2}$ mol) und 0,2 ml des Überstandes.

Starten mit 0,04 ml Glycerinaldehydphosphat - Dehydrogenase / Phosphoglycerat - Kinase (GAPDH : 4 mg / ml; PGK : 1 mg / ml).

Schichtdicke : 10 mm, Meßstrahlengang : 366 m μ , T_o : 25 °C.

Aus der vom Photometer angegebenen Extinktionsdifferenz bestimmte ich den ATP-Gehalt des Vollblutes.

d) Bestimmung des Hämatokrites

In eine heparinisierte Glaskapillare habe ich frisch entnommenes Venenblut aufgezogen, das Kapillarende zugeschmolzen und 15 min scharf in der Mikrohämatokritzentrifuge zentrifugiert. Danach konnte ich den Hämatokritwert mit Hilfe des HAWKSLEY-READERS ablesen.

e) Berechnung des Elektrolyt-, Glucose- und ATP-Gehaltes der Erythrocyten

Aus dem bekannten Elektrolyt- und Glucosegehalt von Serum und Vollblut führte ich unter Zugrundelegung des Hämatokrites die Berechnung für den Gehalt in den Erythrocyten durch. Dabei wandte ich folgende Formel an, die an Hand eines Beispiels dargestellt ist:

$$E_E = E_B - E_S \left(1 - \frac{H}{100}\right) - \frac{100}{H} \text{ mval / l}$$

Es gilt für:

$$E_E = \text{Gehalt der Erythrocyten an Elektrolyt E in mval / l}$$

$$E_B = \text{Gehalt des Vollblutes an Elektrolyt E in mval / l}$$

$$E_S = \text{Gehalt des Serums an Elektrolyt E in mval / l}$$

$$H = \text{Hämatokrit (Vol\% der Erythrocyten im Vollblut)}$$

Bezogen auf den ATP-Gehalt der Erythrocyten ist noch zu erwähnen, daß der minimale ATP-Gehalt des Serums vernachlässigt werden kann, so daß sich folgende Formel ergibt:

$$ATP_e = ATP_B \left(\frac{100}{H} \right) \text{ mg \%}$$

f) Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die Ergebnisse habe ich nach dem t-TEST statistisch ausgewertet (FISHER and YATES; 9). Neben dem Mittelwert habe ich die Schwankungsbreite und statistische Signifikanz gegenüber dem Normalwert errechnet, und ferner die Differenz der Mittelwerte und deren Schwankungsbreite ermittelt. - Bei biologischen Arbeiten sieht man im allgemeinen eine Schwankungsbreite von $2p < 0,05$ als ausreichend an. Dieser Wert entspricht etwa einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5 %. Weiter habe ich noch eine Korrelationsrechnung ausgeführt, mit der ich eventuelle Abhängigkeiten zwischen Elektrolyt- und Zuckerverhalten aufzeigen wollte. Der positive Ausfall der Korrelationsrechnung stellt jedoch keinen Beweis für eine Abhängigkeit dar, sondern deutet höchstens auf eine Wahrscheinlichkeit hin.

B. HAUPTTEIL

I) DARSTELLUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Im Hinblick auf die Untersuchungsergebnisse führte ich einen Vergleich der sich entsprechenden Mittelwerte durch, deren Signifikanz ich im t-TEST prüfte. Außerdem zog ich die Korrelationstechnik heran, um ein eventuelles gesetzmäßiges Verhalten aufzudecken. Endlich ist noch eine Betrachtung der Einzelwerte erforderlich, da sie einer starken Streuung unterlagen.

Im folgenden soll gelten für:

n = Anzahl der Einzelwerte

M = Mittelwerte

SM = Streuung der Mittelwerte

2p = Ausdruck für die Signifikanz

ns = nicht signifikant

VM = Mittelwerte vor Gabe des Diuretikums

NM = Mittelwerte nach Gabe des Diuretikums

1. VERHALTEN DER ELEKTROLYTE UNTER DIURETIKA

a) Kalium im Serum in mval / l

	VM			NM			2p
	n	M	SM	n	M	SM	
Hydrochlorothiazid	10	4,859	0,119	10	4,090	0,094	0,003
Furosemid	20	4,391	0,078	20	4,202	0,084	ns
Etacrynsäure	20	4,616	0,091	20	4,386	0,095	ns
Chlorhydrofuramid	20	4,335	0,090	20	3,897	0,077	0,002

b) Kalium im Vollblut in mval/l

	n	VM		n	NM		2p
		M	SM		M	SM	
Hydrochlorothiazid	10	44,56	2,060	10	44,28	1,169	ns
Furosemid	20	46,74	1,185	20	44,85	1,182	ns
Etacrynsäure	20	46,31	1,408	20	44,20	1,479	ns
Chlorhydrofuramid	20	46,74	1,070	20	44,50	0,804	ns

c) Kalium in den Erythrocyten in mval/l

	n	VM		n	NM		2p
		M	SM		M	SM	
Hydrochlorothiazid	10	96,48	2,805	10	88,91	2,158	0,05
Furosemid	20	100,33	1,919	20	90,60	1,338	0,001
Etacrynsäure	20	96,67	2,297	20	88,96	1,577	0,01
Chlorhydrofuramid	20	98,16	1,703	20	87,63	1,252	0,001

d) Natrium im Serum in mval/l

	n	VM		n	NM		2p
		M	SM		M	SM	
Hydrochlorothiazid	10	138,9	2,489	10	145,4	10,38	ns
Furosemid	20	138,9	1,945	20	141,7	1,683	ns
Etacrynsäure	20	137,5	0,691	20	139,2	4,946	ns
Chlorhydrofuramid	20	144,6	0,806	20	137,4	0,665	0,001

e) Natrium im Vollblut in mval/l

	n	VM		n	NM		2p
		M	SM		M	SM	
Hydrochlorothiazid	10	87,10	2,532	10	83,44	1,471	ns
Furosemid	20	85,69	1,847	10	88,68	2,078	ns
Etacrynsäure	20	82,61	2,036	20	81,74	1,858	ns
Chlorhydrofuramid	20	86,00	1,301	20	80,76	1,165	0,01

f) Natrium in den Erythrocyten in mval/l

	n	VM		n	NM		2p
		M	SM		M	SM	
Hydrochlorothiazid	10	17,15	3,492	10	22,56	2,285	0,05
Furosemid	20	19,68	2,775	20	27,57	2,974	ns
Etacrynsäure	20	16,86	2,621	20	22,27	2,891	ns
Chlorhydrofuramid	20	15,45	2,621	20	19,61	2,811	ns

2. VERHALTEN DER GLUCOSE UNTER DIURETIKA

a) Glucose im Serum in mg %

	n	VM		n	NM		2p
		M	SM		M	SM	
Hydrochlorothiazid	10	85,41	3,370	10	94,68	3,212	ns
Furosemid	20	93,03	1,779	20	95,73	2,429	ns
Etacrynsäure	20	86,36	2,037	20	92,39	1,323	0,025
Chlorhydrofuramid	20	95,06	1,854	20	102,21	1,403	0,004

b) Glucose im Vollblut in mg %

	n	VM		n	NM		2p
		M	SM		M	SM	
Hydrochlorothiazid	10	76,97	2,459	10	83,23	2,320	ns
Furosemid	20	76,65	2,073	20	83,32	1,778	0,05
Etacrynsäure	20	77,15	2,096	20	83,49	1,563	0,025
Chlorhydrofuramid	20	81,61	1,671	20	90,71	1,607	0,001

c) Glucose in den Erythrocyten in mg %

	n	VM		n	NM		2p
		M	SM		M	SM	
Hydrochlorothiazid	10	64,27	3,581	10	71,36	3,627	ns
Furosemid	20	58,79	2,451	20	68,16	2,444	0,02
Etacrynsäure	20	65,90	2,706	20	73,83	2,545	0,05
Chlorhydrofuramid	20	66,01	2,819	20	78,12	2,891	0,02

3. VERHALTEN DES ATP UNTER DIURETIKA

a) ATP im Vollblut in mg %

	n	VM		n	NM		2p
		M	SM		M	SM	
Hydrochlorothiazid	10	30,91	1,765	10	34,13	2,142	ns
Furosemid	20	28,33	0,594	20	30,46	0,577	ns
Etacrynsäure	20	28,42	0,833	20	30,92	1,118	ns
Chlorhydrofuramid	20	29,36	0,564	20	31,57	0,378	0,005

b) ATP in den Erythrocyten in mg %

	n	VM		n	NM		2p
		M	SM		M	SM	
Hydrochlorothiazid	10	70,97	3,046	10	71,85	3,214	ns
Furosemid	20	66,51	2,519	20	64,86	2,852	ns
Etacrynsäure	20	62,38	3,581	20	65,44	3,071	ns
Chlorhydrofuramid	20	64,87	1,469	20	65,23	2,116	ns

4. VERHALTEN DES HÄMATOKRITES UNTER DIURETIKA

angegeben in Volumenprozent

	n	VM		n	NM		2p
		M	SM		M	SM	
Hydrochlorothiazid	10	42,70	2,196	10	47,50	1,893	ns
Furosemid	20	44,10	1,102	20	47,00	0,960	ns
Etacrynsäure	20	45,55	1,567	20	47,25	1,633	ns
Chlorhydrofuramid	20	45,25	0,951	20	48,40	0,766	0,05

Die graphische Darstellung des Verhaltens der Mittelwerte ist dem Anhang beigelegt.

5. ERGEBNISSE DER KORRELATIONSRECHNUNG

Wenn zwei Bezugsgrößen überhaupt in einer Beziehung zueinander stehen, so hängt der Nachweis einer Korrelation wesentlich von der Anzahl der Einzeldaten ab. So fand ich auch für 10 bzw. 20 Einzelwerte, die ich zueinander in Beziehung zu setzen versuchte, keine nennenswerten Ergebnisse. Erst bei einer Anzahl von 140 Einzeldaten traten offensichtlich Abhängigkeiten auf, die anschließend wiedergegeben werden sollen.

Dabei gilt für:

$R_{\min}$ = Untere Vertrauensgrenze

R = Korrelationskoeffizient

$R_{\max}$ = Obere Vertrauensgrenze

Es wurden zueinander in Beziehung gesetzt:

	$R_{\min}$	R	$R_{\max}$
Kalium _{Ser.} gegen Glucose _{Ser.}	- 0,4472	- 0,3038	- 0,1452
Kalium _{Ser.} gegen Kalium _{Ery.}	0,0725	0,2356	0,3864
Kalium _{Ery.} gegen Glucose _{Ery.}	- 0,3815	- 0,2302	- 0,0669
Kalium _{Ery.} gegen ATP _{Ery.}	- 0,3566	- 0,2027	- 0,0381
Glucose _{Ery.} gegen ATP _{Ery.}	- 0,2177	0,0538	0,1131

Die graphische Darstellung der Korrelationsrechnung findet sich im Anhang.

II. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Betrachtet man die umfangreiche Literatur der Diuretika, so findet man in Beziehung auf ihre Nebenwirkungen ein reichhaltiges Register, von dem einige hier aufgeführt werden sollen:

- 1) Appetitlosigkeit
- 2) Brechreiz
- 3) Müdigkeit
- 4) Herzinsuffizienz
- 5) Störungen des Elektrolythaushaltes
- 6) Störungen des Zuckerstoffwechsels

Besonders die letzten beiden Punkte unterliegen einem starken Interesse und sind von vielen Autoren beobachtet und beschrieben worden (2, 5 - 8, 11, 12, 15, 19, 22, 23, 25, 29 - 32, 35, 36, 47, 48, 50, 53, 57, 58, 65, 74, 84, 87, 88).

1. VERHALTEN DER ELEKTROLYTE

a) Kalium

Bei der Therapie mit Diuretika sind immer wieder Hypokaliämien beschrieben worden, die gelegentlich so ausgeprägt waren, daß die Behandlung unterbrochen werden mußte.

Meine eigenen Ergebnisse lassen ebenfalls einen mehr oder weniger deutlichen Abfall des Kaliumspiegels erkennen. Die Verminderung des Serumkaliums führt zu einem vermehrten Kaliumausstrom aus den Erythrocyten, wie dies auch von anderen Autoren angegeben wurde (FLYNN, GLYNN, MAIZEIS; 10, 13, 14, 44). Die Abnahme

des Serumkaliums war für Furosemid und Etacrynsäure nicht signifikant nachzuweisen, der Kaliumgehalt der Erythrocyten nahm jedoch für alle Präparate in signifikanter Form ab. Die Aussage, daß die Diuretika eine Verringerung des Kaliumspiegels herbeiführen, konnte bestätigt werden. - In diesem Zusammenhang ist eine Arbeit von HOLTMEIER (28) zu erwähnen, welche besagt, daß bei der Dauertherapie mit Saluretika (Clopamid) bei mäßigem Kaliumverlust im Urin die maximale Ausscheidung von Natrium und Chlorid nach zwei Tagen abklingt, in der Folgezeit die Kaliumverluste jedoch anhaltend steigen. Dabei ist das Kaliumdefizit auch durch zusätzliche, größere Kaliumgaben nicht abzufangen, da der Großteil wieder ausgeschieden wird. Erst nach Absetzen der Dauertherapie gelingt es, eine Kaliumrestitution herbeizuführen. - Die von mir im Vollblut bestimmten Kaliumwerte sollten lediglich als Umrechnungsgrundlage in Verbindung mit dem Hämatokrit zur Berechnung des Kaliumgehaltes in den Erythrocyten benutzt werden. Daher will ich auf sie nicht näher eingehen.

b) Natrium

Bei Kaliumverlusten kommt es in der Regel zur Erhöhung der intrazellulären Natriumkonzentration. Der Natriumspiegel der Erythrocyten steigt im Sinne eines elektrostatischen Kationenausgleiches an (FLYNN, GLYNN, MAIZEIS; 10, 13, 14, 44, 64). Meine eigenen Ergebnisse stehen mit diesen Angaben in Einklang. Es ließ sich ein intraerythrocytärer Anstieg des Natriums bei jedem Kollektiv nachweisen, für Chlorhydrofuramid sogar in signifikanter Form. Die durch die Diuretika bedingte Einschränkung der Natrium- und Chlorid-Rückresorption im proximalen und distalen Tubulusapparat der Niere führt zu einer Verminderung des Serumnatriums. Meine eigenen Ergebnisse zeigen jedoch auf das Serum-Natrium

bezogen ein sehr stark streuendes und unterschiedliches Verhalten. Trotzdem ist im Einzelfall in der Regel ein Abfall des Natriumspiegels zu verzeichnen, wenn sich auch einige Einzelwerte gegensätzlich verhalten. Dieser Tatbestand und die sehr starken Schwankungen der einzelnen Ausgangswerte führen zu einer Beeinflussung der Mittelwerte und äußern sich in einer fehlenden Signifikanz. Es ist daher angezeigt, das Augenmerk doch mehr auf das meist typische Verhalten der Einzelwerte zu richten. Für Chlorhydrofuramid ergab sich ein signifikanter Abfall des Serum-Natriums.

2. VERHALTEN DER GLUCOSE

Die Angaben vieler Autoren, daß sich bei der Therapie mit Diuretika sowohl bei Normalpersonen als auch bei Diabetikern ein nachweisbares Ansteigen des Blutzuckers aufzeigen läßt, konnte ich mit meinen Ergebnissen für Normalpersonen bestätigen (7, 8, 19, 33, 34, 46, 50, 57, 84, 88). Es kam in fast allen Fällen zu einem mehr oder weniger stark ausgeprägten Ansteigen des Blutzuckers, das sich jedoch meistens in den Grenzen der Norm bewegte. Der Glucosegehalt des Serums erhöhte sich für Etacrynsäure und Chlorhydrofuramid in signifikanter Weise. Die nach Abschluß der Versuche gemessenen Werte lagen bei 90 - 100 mg%. Für Furosemid und Hydrochlorothiazid ließen die Einzelwerte ebenfalls einen Glucoseanstieg im Serum erkennen, wenn er auch nicht so groß war, daß er sich in den Mittelwerten durch eine Signifikanz auswies. - Bezogen auf den Glucosegehalt der Erythrocyten konnte ich auch für Furosemid einen signifikant veränderlichen Anstieg des Blutzuckers nachweisen. Allein bei Hydrochlorothiazid konnte ich keine Vermehrung des Glucosegehaltes in den Erythrocyten feststellen, die sich in signifikanter Form in den Mittelwerten niedergeschlagen hätte. Die Einzelwerte zeigen zwar auch hier einen

Glucoseanstieg, jedoch ist die mangelnde Signifikanz wohl nur auf die Anzahl der Probanden zurückzuführen, die im Gegensatz zu den anderen drei Gruppen nur halb so groß war. In anderen Publikationen wird nämlich auch für Hydrochlorothiazid ein manifestierbarer blutzuckersteigernder Effekt beschrieben (22, 23), der sich in einer Reihe von Fällen nachweisen ließ.

3. VERHALTEN DES ATP

Die energieliefernde Funktion des Adenosintriphosphates im Rahmen des aktiven Transportes wurde von CALDWELL und HOKIN and HOKIN aufgezeigt (3, 26, 27). Ob es hier jedoch das alleinige energieliefernde Substrat ist, konnte bisher noch nicht geklärt werden. Nach Mitteilungen von STRAUB und MITARBEITERN ist anzunehmen, daß das aktiv in die Erythrocyten transportierte Kalium mit einem Abbau von ATP einhergeht (69, 70; siehe auch 17). POST und ALBRIGHT wiesen nach, daß die Aktivität der ATP-ase in der Erythrocytenmembran in Abhängigkeit von der Kalium-Natriumkonzentration der roten Blutzellen steht (54 - 56). Beim Einstrom von Kalium wird das zellständige ATP durch die ATP-ase der Zellmembran gespalten. Vorausgesetzt wird dabei ein aktiver Kalium-Natrium-Austausch (10, 15, 16, 21). -

Meine eigenen Untersuchungen zeigen ein Ansteigen des ATP im Blut und in den Erythrocyten, der für Chlorhydrofuramid signifikant nachzuweisen war. Die Korrelationsrechnung zeigte einen positiven Ausfall im Sinne einer auffälligen Beziehung zwischen Kaliumabfall und ATP-Anstieg. - Betrachtet man die Einzelwerte für Kalium und ATP vor und nach Gabe eines Diuretikums, so läßt sich ein etwa gleichsinniges Verhalten zwischen erythrocytärem Kaliumabfall und ATP-Anstieg erkennen.

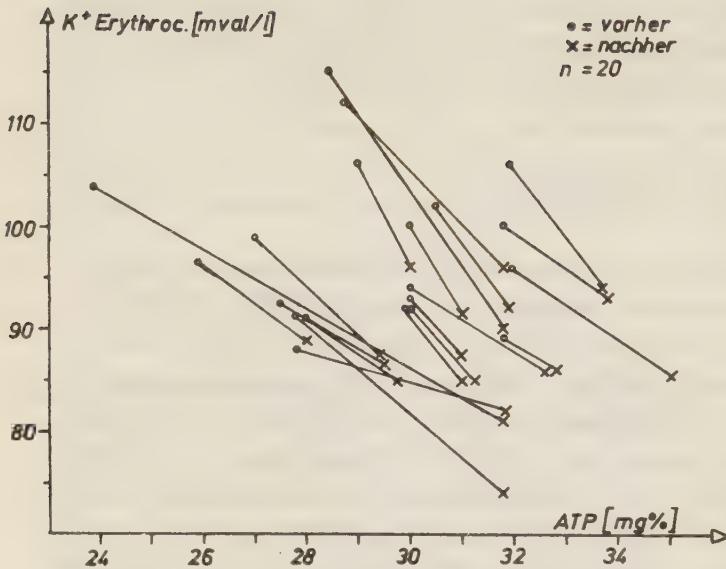


Abb. 1: Einzelwerte von Chlorhydrofuramid.
Verhalten von Kalium und ATP im Blut
vor und nach 3-tägiger oraler Gabe
des Diuretikums

Ich führe in dieser Abbildung nur die Werte eines Diuretikums auf, weil sonst die Darstellung zu unübersichtlich würde. Die entsprechenden Abbildungen für die übrigen Diuretika sind dem Anhang beigelegt.

Das in den Erythrocyten vermehrt vorhandene ATP scheint als Energiespeicher zu dienen, der bei Ansteigen der Elektrolyte nach Abklingen der diuretischen Wirkung von der Kalium-Natrium-

Pumpe zur Wiederherstellung des physiologischen Kalium-Natrium-Quotienten in den Erythrocyten dienen könnte.

4. VERHALTEN DES HÄMATOKRITES

Nach Untersuchungen von H. E. SCHÄFER, MUFFERT und A. SCHÄFER führen die Elektrolyt- und Wasserverluste, die nach Gabe von Diuretika auftreten, zur Verkleinerung des Plasmavolumens und des extrazellulären Flüssigkeitsraumes. Weiter wird von ihnen eine Verringerung des Erythrocytenvolumens angegeben (63). - Meine eigenen Ergebnisse zeigen ein mehr oder weniger ausgeprägtes Ansteigen des Hämatokritwertes, der sich für Chlorhydrofuramid signifikant angeben läßt. Es scheint von den geprüften Diuretika überhaupt dasjenige mit der stärksten Wirkung, bezogen auf die Elektrolyt- und Wasserausschwemmung sowie den Glucoseanstieg zu sein.

5. VERHALTEN DER ELEKTROLYTE UND GLUCOSE ZUEINANDER

Stellt man einen Vergleich zwischen den gefundenen Elektrolyt- und Glucoseveränderungen an, so läßt sich, wie aus untenstehender Abbildung hervorgeht, als hervorstechendstes Merkmal ein Absinken des Kalium- und ein Ansteigen des Glucosespiegels beschreiben.

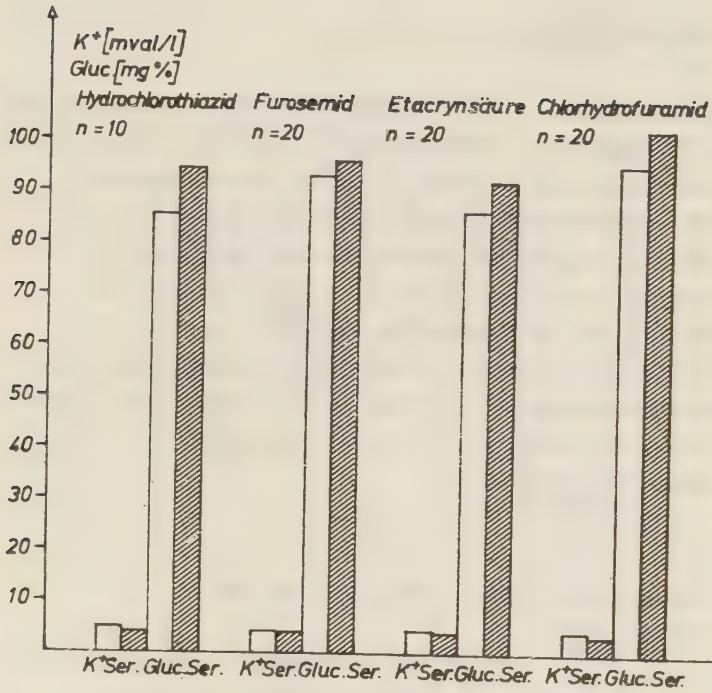


Abb. 2: Mittelwerte des Kalium- und Glucosespiegels im Serum vor und nach 3-tägiger Gabe des betreffenden Diuretikums. ($\square$ = vorher, $\blacksquare$ = nachher)

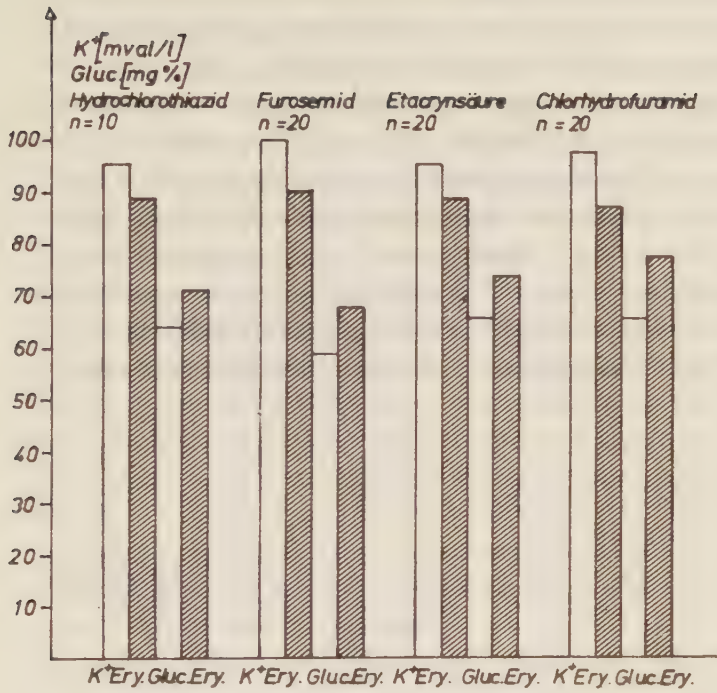


Abb. 3: Mittelwerte des Kalium-Glucosespiegels in den Erythrocyten vor und nach 3-tägiger Gabe des betreffenden Diuretikums.

(□ = vorher, ▨ = nachher)

Der Mangel an einem signifikant veränderlichen Verhalten der Mittelwerte besagt nicht, daß die Einzelwerte keiner auffallenden Veränderung unterliegen. Die starke Streuung der jeweiligen Ausgangswerte erfährt in den Mittelwerten eine Nivellierung und damit einen Verlust an Aussagekraft im t-TEST. Trägt man nun die Einzelwerte für Kalium und Glucose bezogen auf die Erythrocyten vor und nach Gabe eines Diuretikums in ein Koordinatensystem ein und verbindet man die zusammengehörigen Punkte, so zeigt sich innerhalb bestimmter Fehlergrenzen ein auffallend gleichgerichtetes Verhalten. Im folgenden sind die Werte für Etacrynsäure aufgetragen, die anderen Darstellungen finden sich im Anhang.

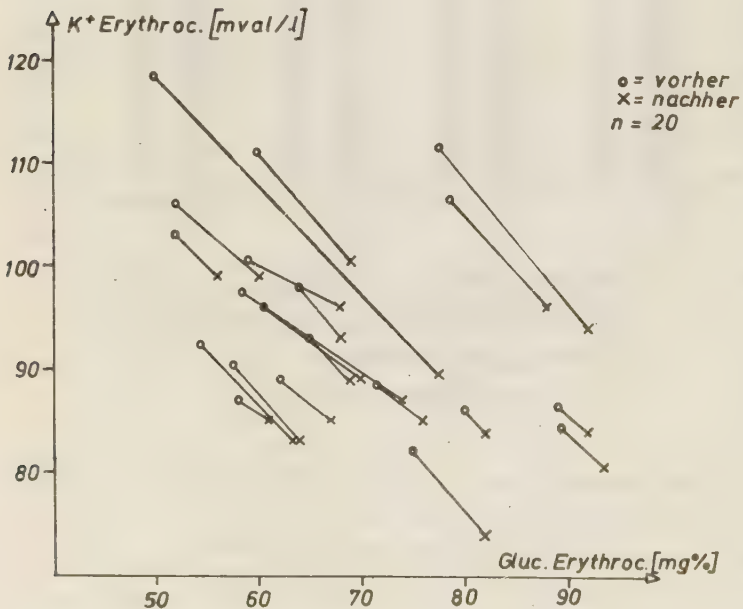


Abb. 4: Einzelwerte des Kaliumabfalles und des Glucoseanstieges in den Erythrocyten vor und nach 3-tägiger Gabe von Etacrynsäure

So wie die Betrachtung der Einzelwerte einen besseren Überblick gegenüber der signifikanten Veränderlichkeit der Mittelwerte bietet, gibt auch die Summe aller Werte in der Korrelationsrechnung ein positives Verhalten an. Das gleichgerichtete Abfallen des erythrocytären Kaliums und der Anstieg der Glucose läßt an eine Beziehung im Rahmen des Gegentransportes denken. Der Zuckeranstieg in den Erythrocyten wäre dann als Folge des Kaliumverlustes zu bewerten.

Das Problem scheint jedoch noch vielschichtiger zu sein. HEIM-SOTH z.B. gibt Fälle an, die unter Diuretika eine ausgesprochene Verschlechterung der Kohlehydratstoffwechsellage aufwiesen (22, 23). Er fand einerseits Fälle, die nach Absetzen des Diuretikums wohl erhöhte Blutzuckerwerte bei normalem Serumkalium hatten, andererseits Fälle, die bei normaler Zuckerbilanz eine Hypokaliämie zeigten.

Auch bei meinen eigenen Ergebnissen fanden sich einige solcher Fälle. Bezog ich nun die Glucose- und Kaliumwerte auf die Erythrocyten, so ergab sich folgendes Bild:

- 1) Obwohl die Blutzuckerwerte gleichgeblieben waren, stieg der Glucosegehalt in den Erythrocyten an, und zwar in gleicher Weise wie das Kalium abgesunken war.
- 2) Bei gleichgebliebenen Serumkaliumwerten war trotzdem der Kaliumgehalt der roten Blutzellen vermindert. Die Glucose war dabei in den Erythrocyten erhöht.

Bei meinen eigenen Untersuchungen konnte ich nach dreitägiger Diuretikagabe in relativ niedriger Dosierung keine ausgesprochene Verschlechterung der Blutzuckerwerte feststellen, obwohl in einigen Fällen die obere Grenze des Normbereiches fast erreicht wurde. Das gleiche gilt für die Kaliumverluste.

Die erhobenen Befunde stehen in Einklang mit den Theorien des aktiven Transportes bzw. mit den Mechanismen des Gegentransportes. Der Gegentransport von Zucker und Elektrolyten ist wohl erforderlich, um die Osmolarität des Blutes aufrecht zu erhalten. Für die Elektrolyt- und Zuckertransporte sind verschiedene Trägermechanismen anzunehmen, die miteinander gekoppelt sein könnten, wie es CRANE annimmt.

Übereinstimmend mit der Theorie des Kalium-Glucose-Gegentransportes werden von RIECKER und v. BUBNOFF Versuchsergebnisse mitgeteilt, bei denen es nach Infusion einer Glucoselösung zu einem intraerythrocytären Kaliumabfall kam (59). Umgekehrt beschreibt GROSS nach Gabe von Tolbutamid eine Beziehung zwischen Glucoseabfall und Kaliumanstieg in den Erythrocyten (18).

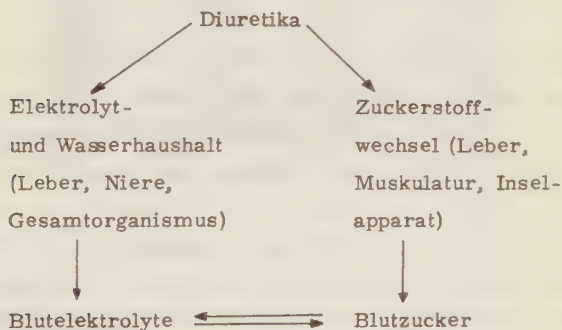
Zu erwähnen sind noch Ergebnisse des Arbeitskreises von SENTFT (64). Er fand bei Ratten, daß Diuretika die 3', 5'-AMP-Phosphodiesterase hemmen und zu einer Verstärkung der Glykogenolyse in der Leber und der Muskulatur führen. Diese äußert sich aber nur dann in einer stärkeren und länger anhaltenden Erhöhung der Blutzuckerkonzentration, wenn die Fähigkeit des Inselorganes zur Gegenregulation eingeschränkt ist.

Auf die Beeinflussung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes durch die Leber wies WOLLHEIM schon 1926 hin. Er beschrieb im Tierversuch Änderungen des Kalium- und Calciumgehaltes der Leber, sowie Wasserverschiebungen nach alimentärer Nahrungsaufnahme, die auch beim Menschen zu beobachten sind (86).

Die Beeinflussung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes durch die Niere geschieht durch eine vermehrte Salz- und Wasserausscheidung

im gesamten tubulären System. WOLLHEIM erwähnte 1964 auf dem Freiburger-Hochdruck-Symposium Untersuchungen aus seiner Klinik, die zeigen, daß sich unter der antihypertensiven Thiazidtherapie das Glomerulumfiltrat ändert. Gleichzeitig steigt der Nierenplasmastrom an, was mit einem Nachlassen des Widerstandes im Vas efferens erklärt werden könnte (21, 85).

Auf Grund der eigenen Untersuchungen und der Angaben der Literatur ließe sich für die Wirkung der Diuretika folgendes schematische Prinzip aufstellen:



ZUSAMMENFASSUNG

Bei 70 Normalpersonen zeigte die Untersuchung der Elektrolyte, der Glucose und des ATP in Serum, Vollblut und Erythrocyten unter der Gabe verschiedener Diuretika folgende Ergebnisse:

- 1) Glucoseanstieg in Serum und Erythrocyten verbunden mit gleichzeitigem Kaliumabfall.
- 2) Anstieg des ATP's und des Natriums in den Erythrocyten.

Der sogenannte "diabetogene Effekt" und der "Thiaziddiabetes", der unter der Gabe von Diuretika zu beobachten ist, kann wohl als Hemmung der 3', 5' - AMP-Phosphodiesterase mit Verstärkung der Glykogenolyse in Leber und Muskulatur aufgefaßt werden.

Ob die Störung des Kaliumspiegels durch die Diuretika ursächlich den Zuckerhaushalt des Organismus beeinträchtigt wird, konnte ich an Hand meiner Untersuchungen nicht nachweisen. Mir gelang es lediglich, aufzuzeigen, daß der Kaliumabfall und der Glucoseanstieg in den Erythrocyten in Beziehung zueinander stehen. Wahrscheinlich bedingt das diuretische Prinzip den beobachteten Glucoseanstieg in Blut und Erythrocyten auf der Basis eines Kalium-Glucose-Ge-
gentransportes.

D. ANHANG

I. GRAPHISCHE DARSTELLUNGEN:

Die Zufuhr der Diuretika erfolgte über einen Zeitraum von 3 Tagen per os. - Bei den aufgetragenen Mittelwerten soll gelten:
= vor, = nach Gabe der Diuretika.

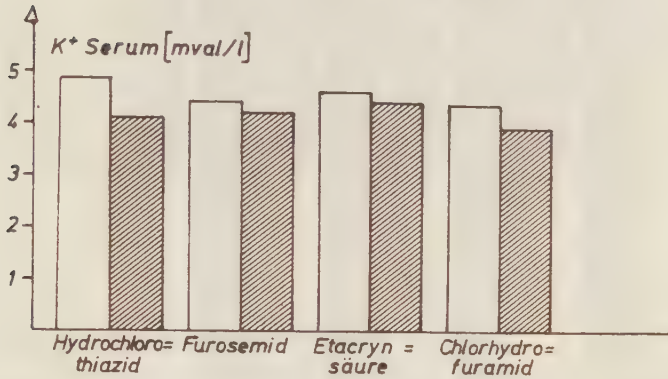


Abb. 5: Mittelwerte des Kaliums im Serum

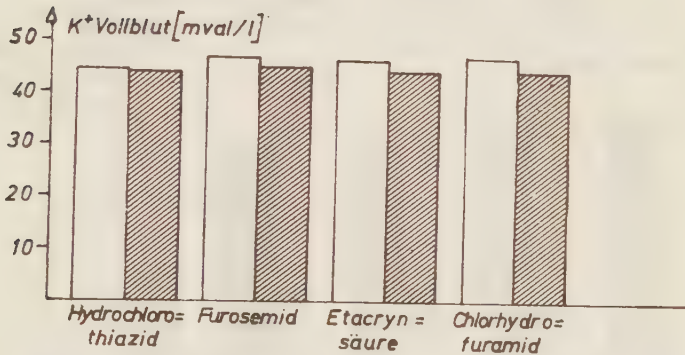


Abb. 6: Mittelwerte des Kaliums im Vollblut

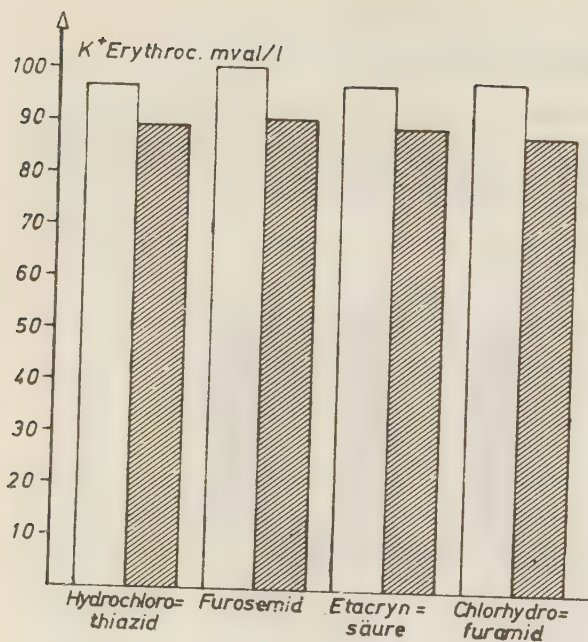


Abb. 7:
Mittelwerte
des Kaliums
in den
Erythrocyten

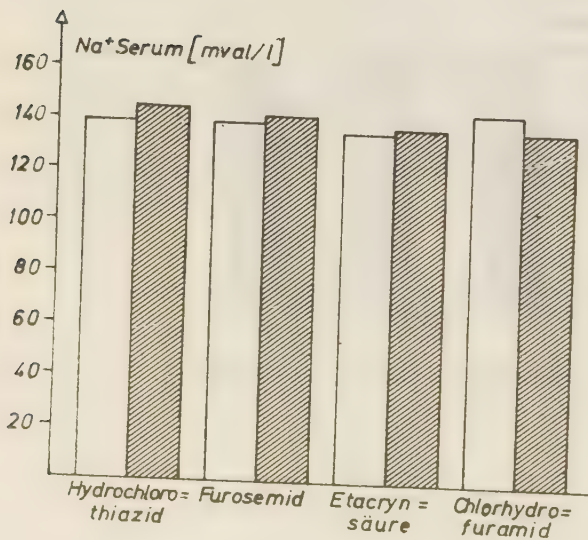


Abb. 8:
Mittelwerte
des Natriums
im Serum

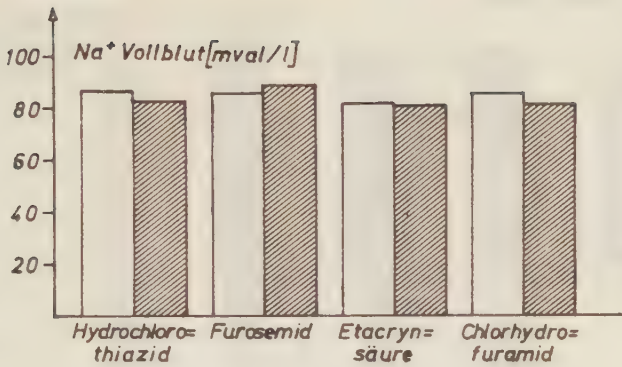


Abb. 9:

Mittelwerte
des Natriums
im Voll-
blut

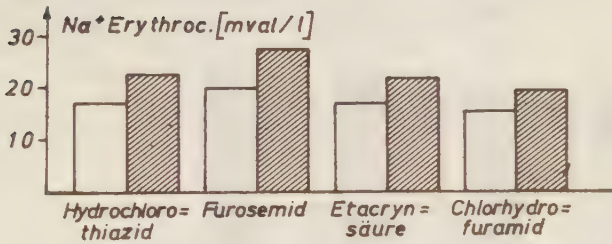


Abb. 10:

Mittelwerte
des Na-
triums in
den Erythro-
cyten

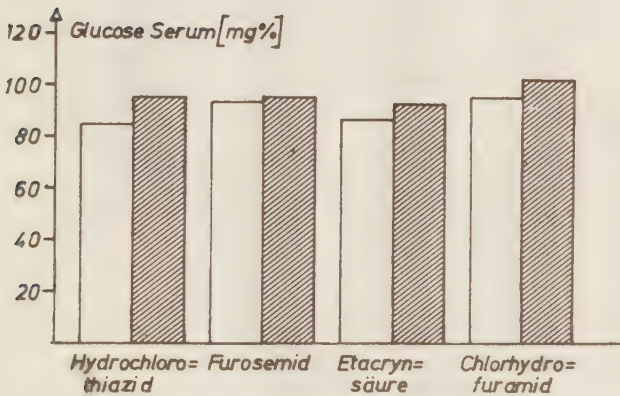


Abb. 11:

Mittelwerte
der Glucose
im Serum

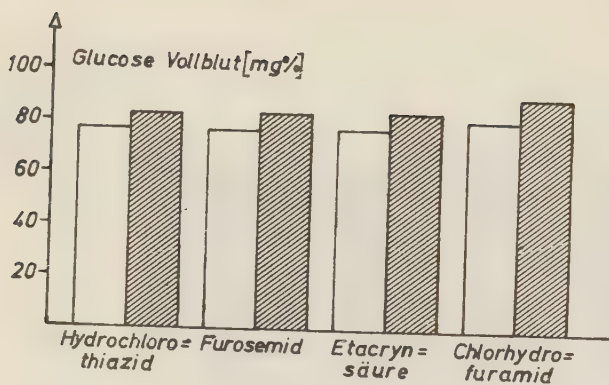


Abb. 12:
Mittelwerte
der Glucose
im Vollblut

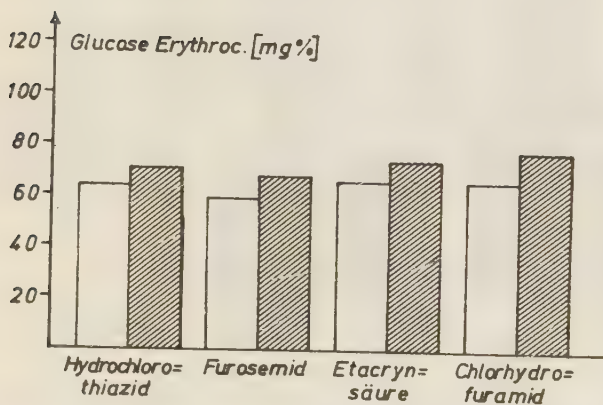


Abb. 13:
Mittelwerte
der Glucose
in den Erythro-
cyten

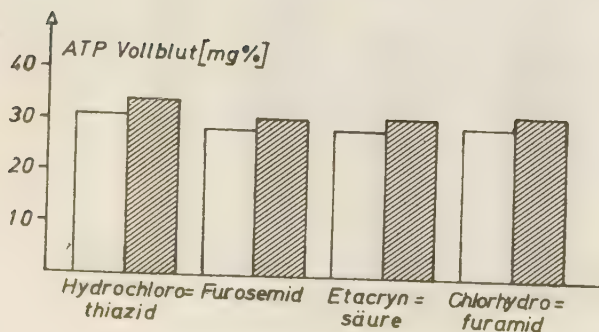


Abb. 14:
Mittelwerte
des ATP im
Vollblut

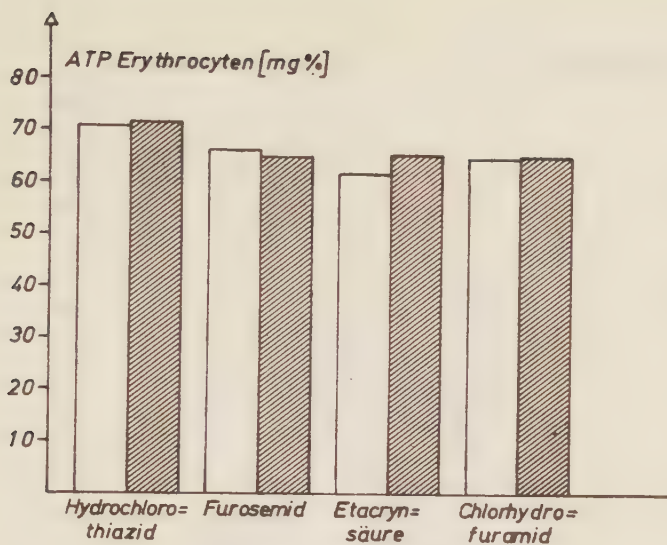


Abb. 15: Mittelwerte des ATP in den Erythrocyten

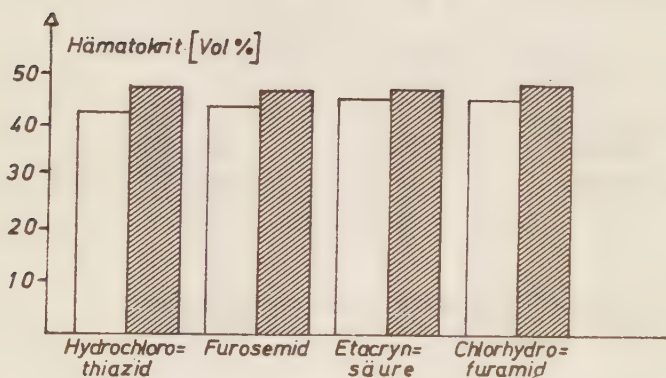


Abb. 16: Mittelwerte des Hämatokrites

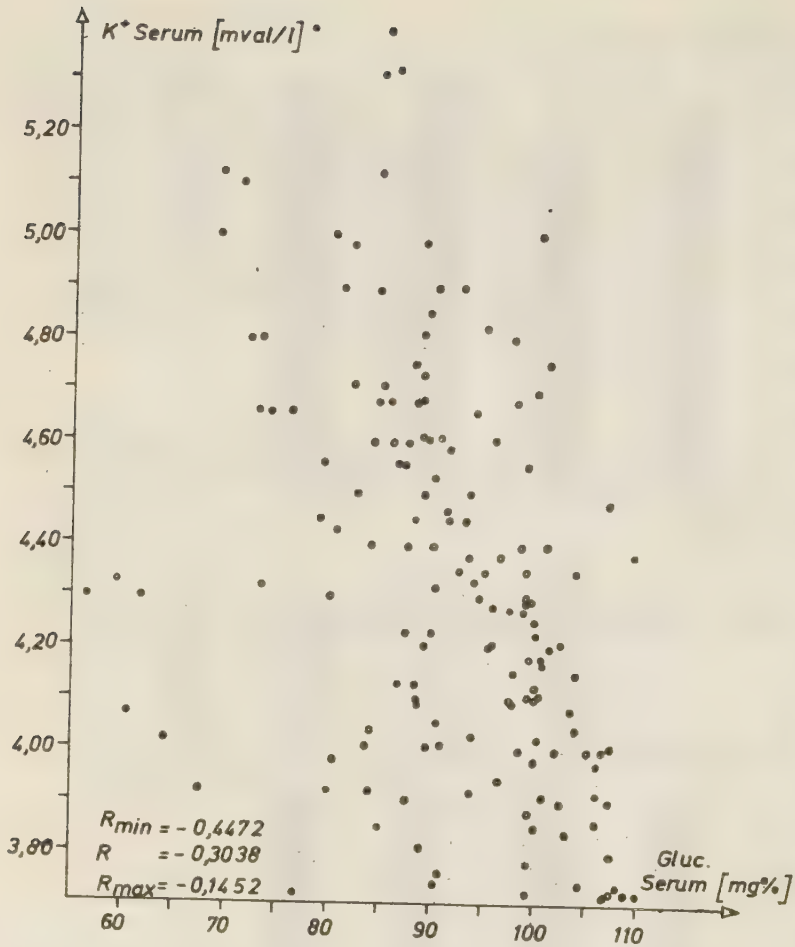


Abb. 17: Beziehung zwischen Kalium im Serum und Glucose im Serum ($n = 140$; o = vorher, • = nachher)

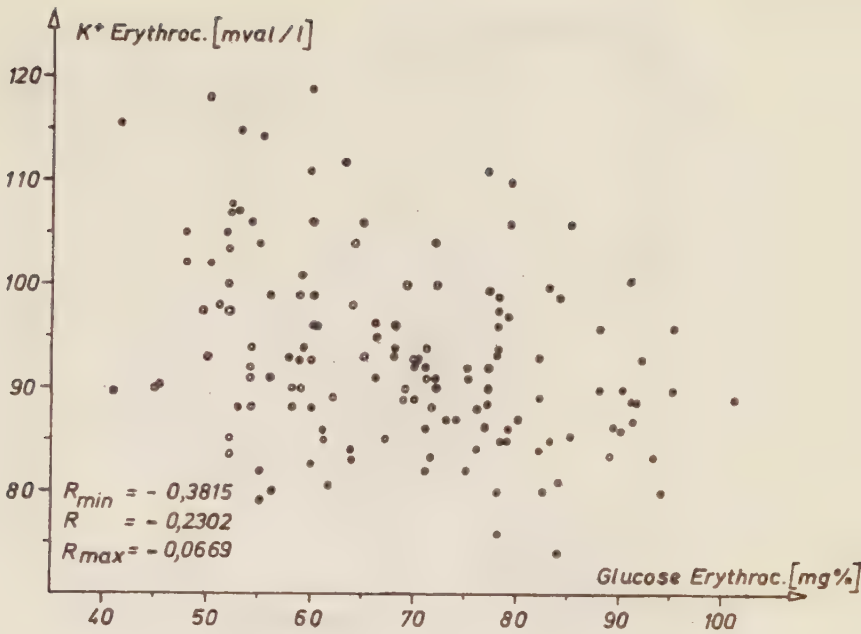


Abb. 18: Beziehung zwischen Kalium und Glucose in den Erythrocyten

(n = 140; o = vorher, ● = nachher)

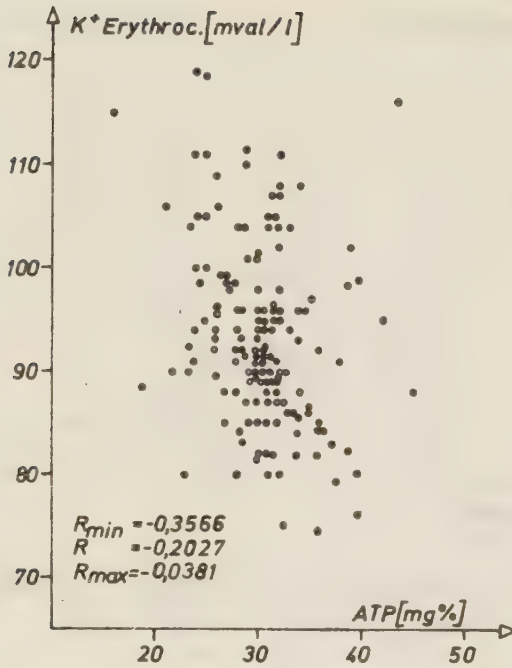


Abb. 19: Beziehung zwischen Kalium in den Erythrocyten und ATP

(n = 140 ; o = vorher, • = nachher)

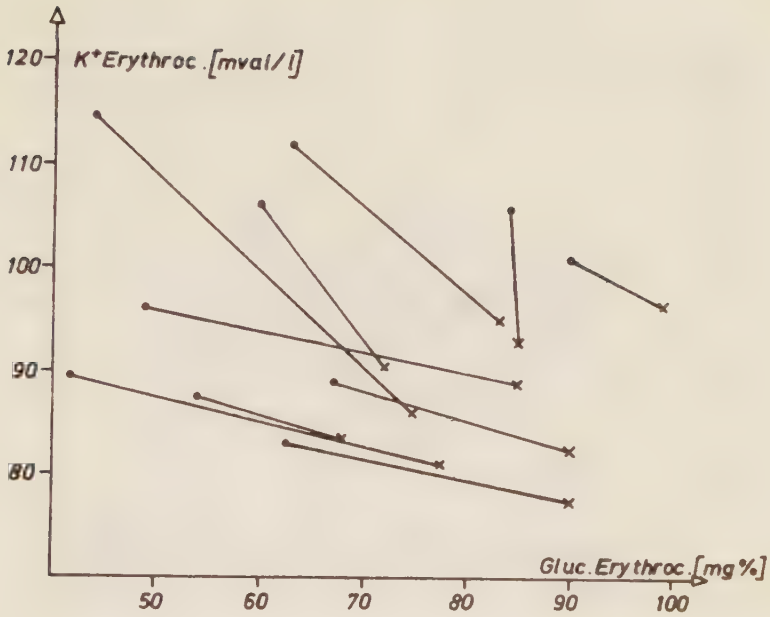


Abb. 20: Einzelwerte des Kaliumabfalles und des Glucoseanstieges in den Erythrocyten vor und nach Gabe von Hydrochlorothiazid.
(n = 10; o = vorher, x = nachher)

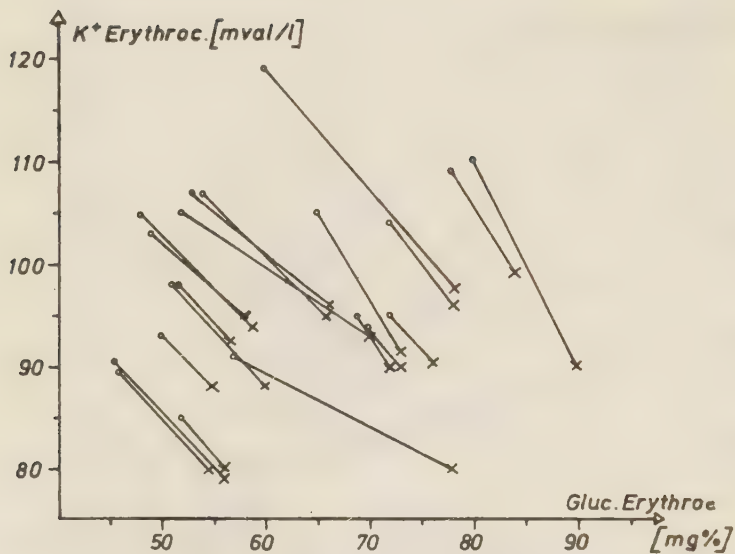


Abb. 21: Einzelwerte des Kaliumabfalles und des Glucoseanstieges in den Erythrocyten vor und nach Gabe von Furosemid.

(n = 20; o = vorher, x = nachher)

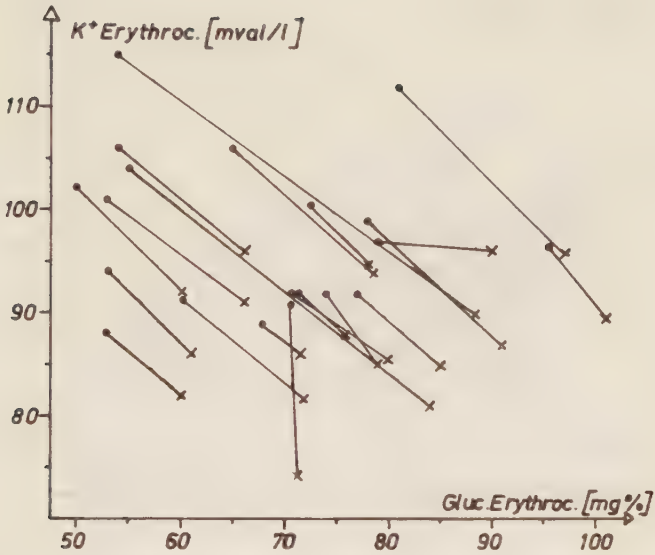


Abb. 22: Einzelwerte des Kaliumabfalles und des Glucoseanstieges in den Erythrocyten vor und nach Gabe von Chlorhydrifuramid.

(n = 20; o = vorher, x = nachher)

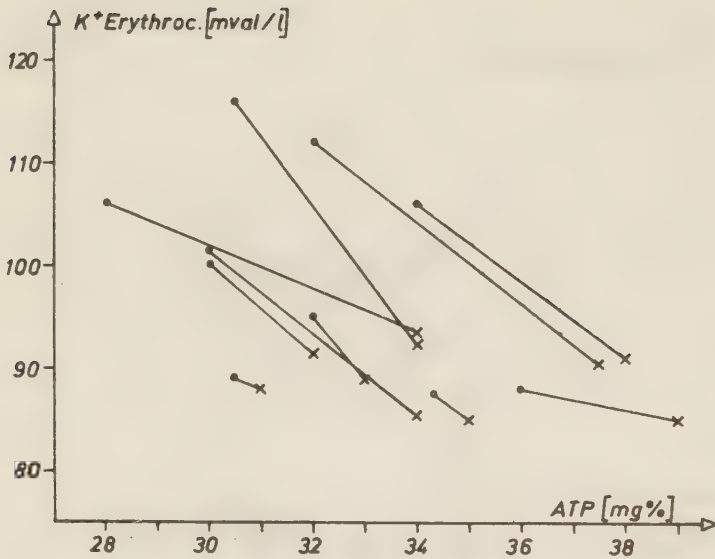


Abb. 23: Einzelwerte des Kaliumabfalles und des ATP-Anstieges in den Erythrocyten vor und nach 3tägiger Gabe von Hydrochlorothiazid.

(n = 10; o = vorher, x = nachher)

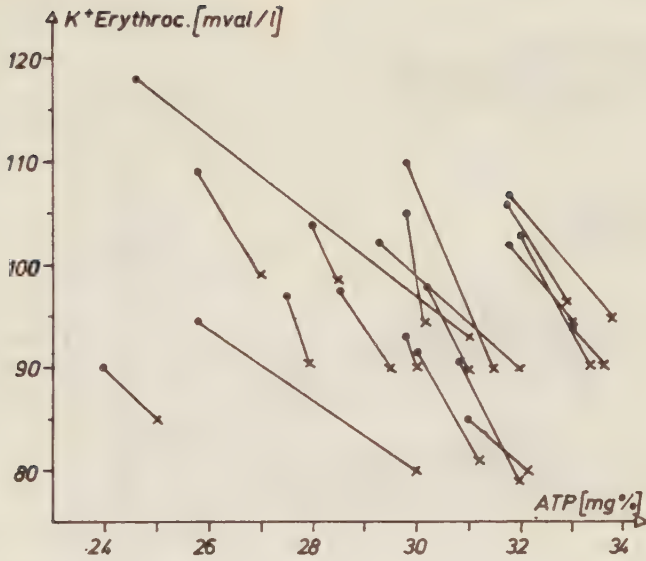


Abb. 24: Einzelwerte des Kaliumabfalles und des ATP-Anstieges in den Erythrocyten vor und nach Gabe von Furosemid
(n = 20; o = vorher, x = nachher)

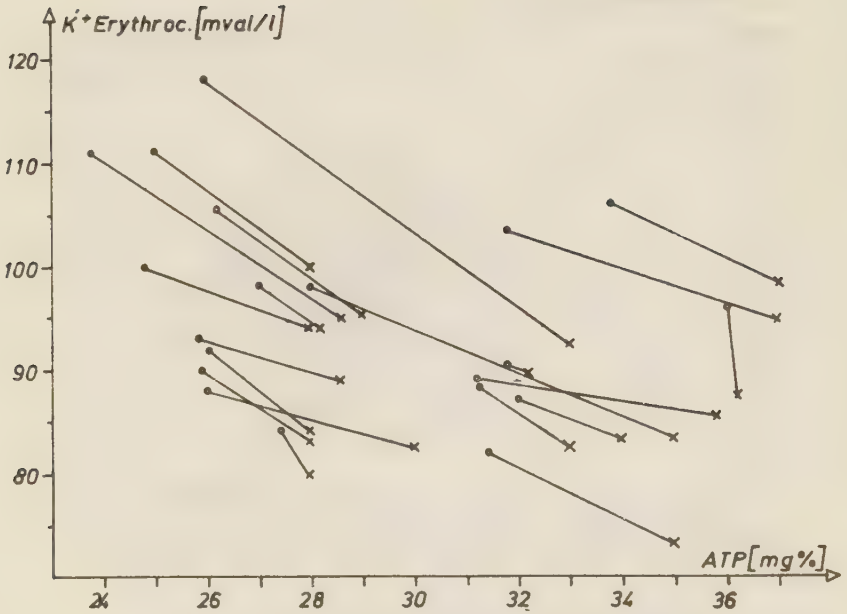


Abb. 25: Einzelwerte des Kaliumabfalles und des ATP-Anstieges in den Erythrocyten vor und nach Gabe von Etacrynsäure

(n = 20; o = vorher, x = nachher)

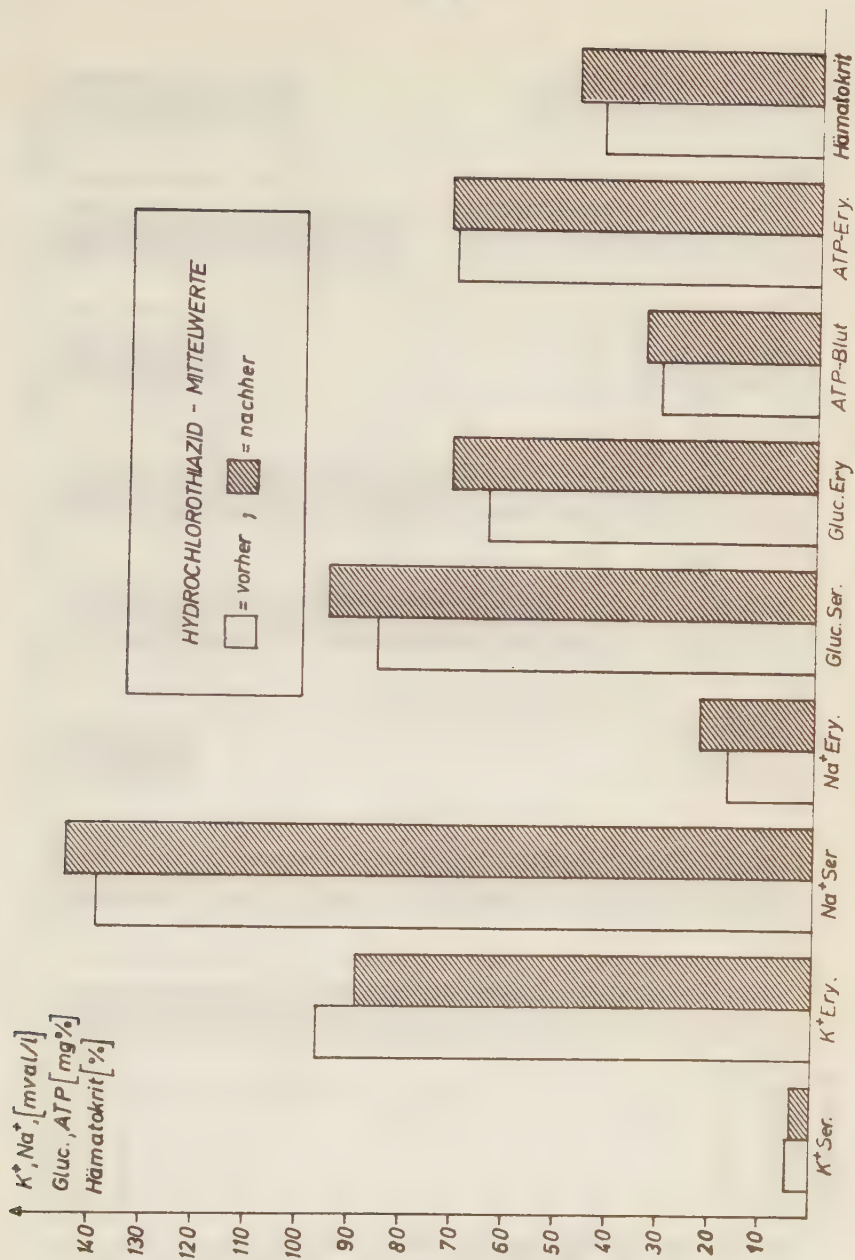


Abb. 26

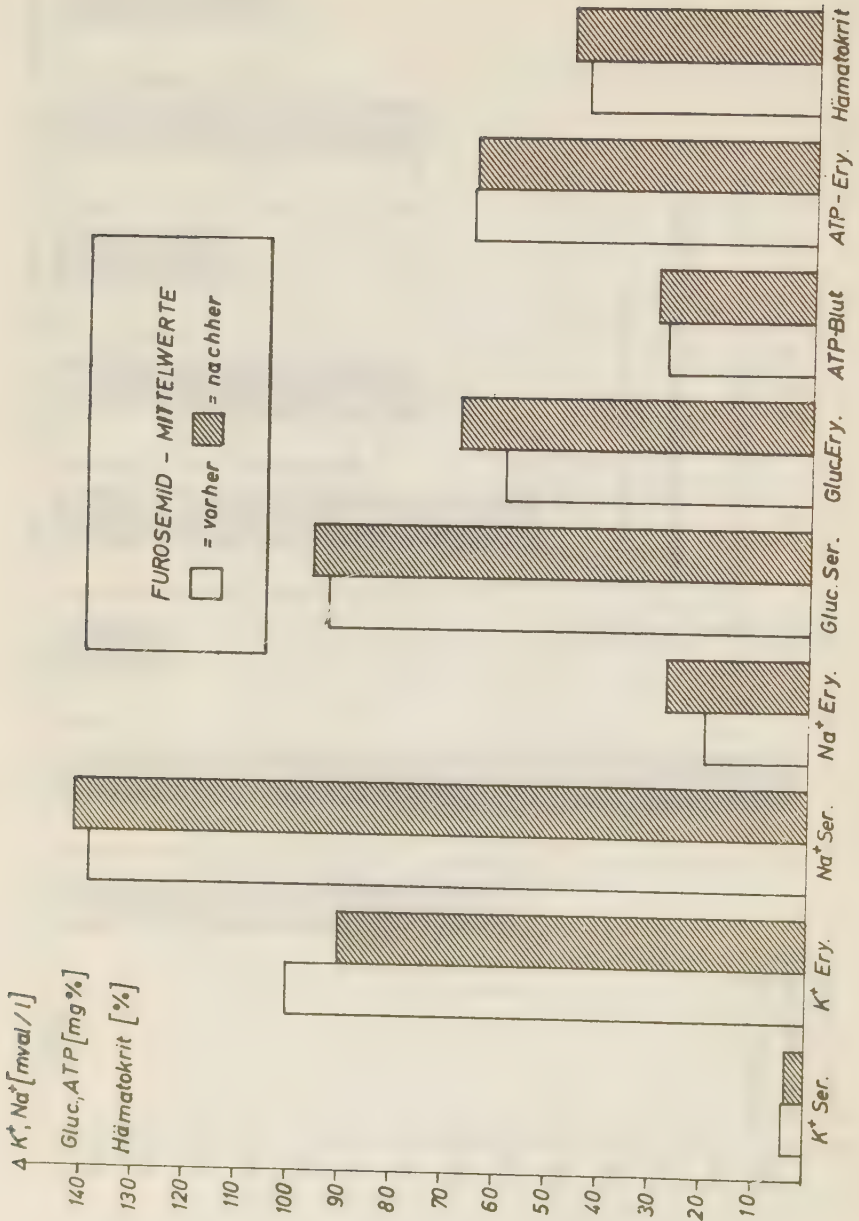


Abb. 27

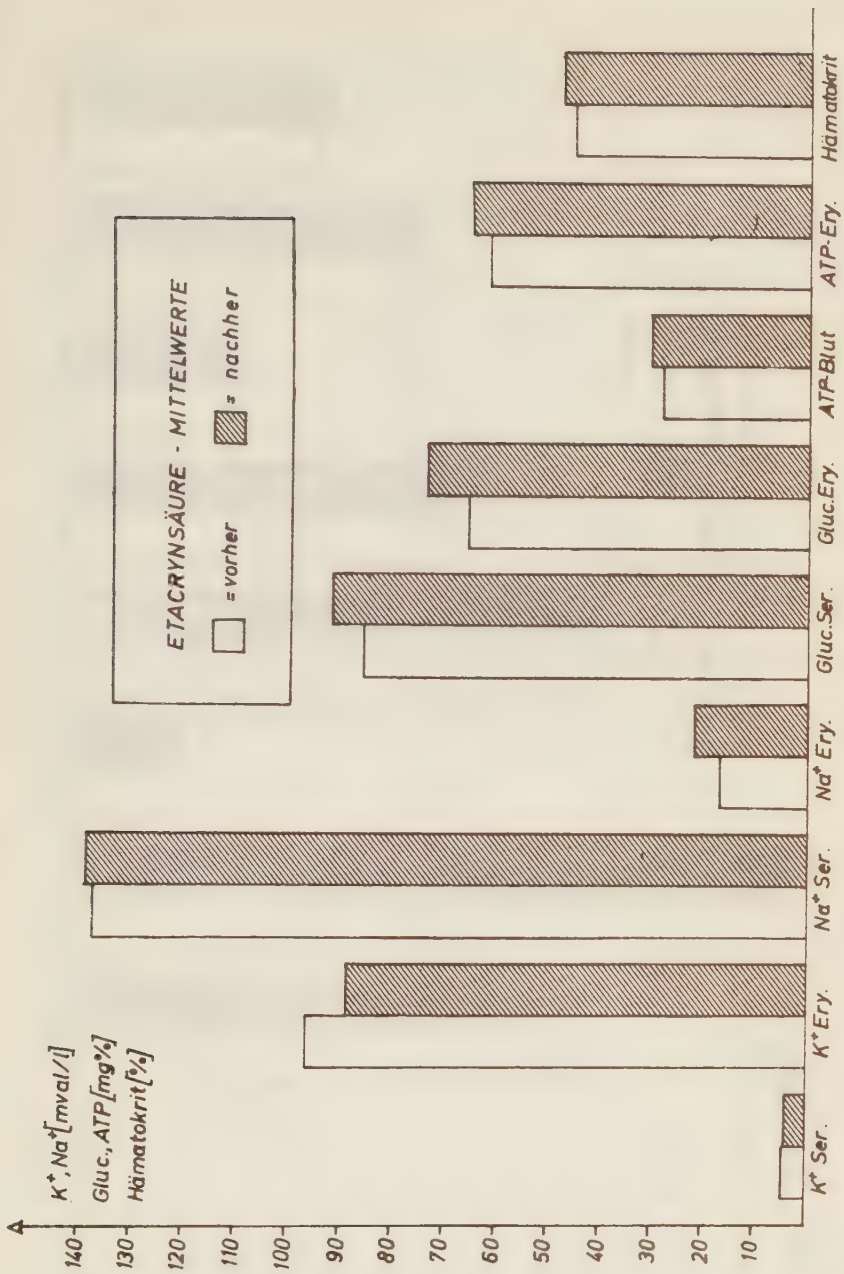


Abb. 28

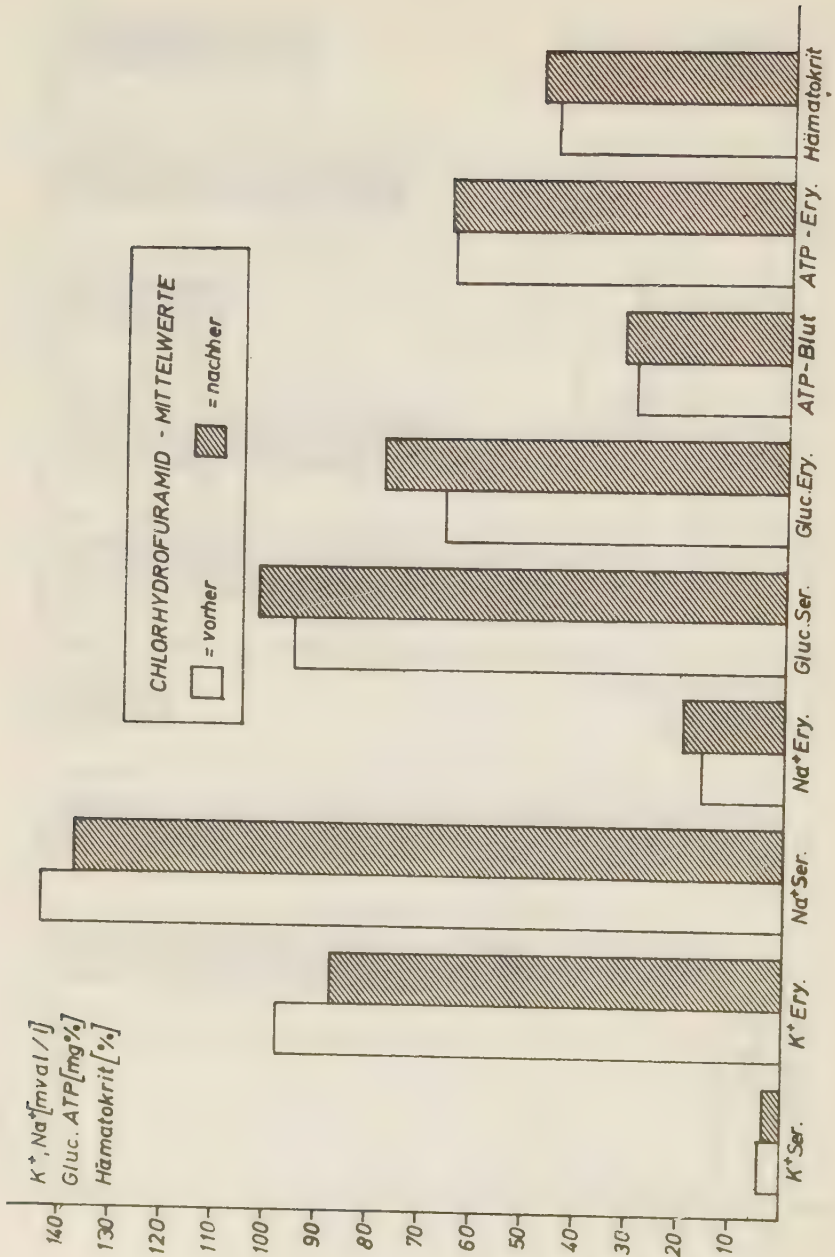


Abb. 29

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Doz. Dr. med. W. Gross für die Überlassung des Themas, seine Unterstützung und sein stetiges Interesse an dem Fortgang der Untersuchungen. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. Franke, daß er mir die Möglichkeit gab, an seiner Klinik zu arbeiten.

II. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ADAM, H.: Bestimmung des Adenosin 5 tri
In: Methoden der enzymatischen Analyse,
Verlag Chemie (1962)
- 2) CAFRUNY, E.J.: Diuretics in clinical practice;
Postgrad. Med. 35 (1964) 246 - 251
- 3) CALDWELL, P.C.: Some aspects of the part played by
phosphate compounds in the regu-
lation of certain inorganic ions.
In: Regulation of the inorganic ion
content of cells; CIBA-Foundation,
Study Group N^o 5. Churchill Ltd.
London (1960) 69
- 3a) CRANE, R.K., In: A. Kleinzeller u. A. KOTYK,
D. MILLER and Membrane transport and metabolism.
I. BIHLER Symposion Prague 1961. Publ. House of the
Czechoslovak., Akad. Sci.
- 4) CIRILLO, P.V.: In: A. KLEINZELLER u. A. KOTYK:
Membrane transport and metabolism.
Symposion Prague 1961. Publ. House
of the Czechoslovak. Akad. Sci.
- 5) DETTLI, L.u. Vergleichende pharmakologische
P. SPRING: Prüfung eines neuen Salidiuretikums
(Cyclopentthiazid) am gesunden
Menschen; Z. ges. exp. Med. 134
(1960) 310
- 6) DOLLERY, C.T. Diuretic and hypotensive
E.O.H. PARRY properties of etacrynic acid:
and D.S. YOUNG: a comparision with
hydrochlorothiazide; Lancet 1
(1964) 947 - 952

- 7) DOLLERY, C. T.,
B. L. PENTCOST,
N. A. SAMAN: Drug-induced diabetes;
Lancet 1 (1962) 735 - 737
- 8) FERGUSON, M. J.: Saluretic drugs and diabetes
mellitus; Amer. J. Cardiol. 7
(1961) 563
- 9) FISHER, R. A.
and F. YATES: Statistical tables for biological,
agricultural and medical research;
OLIVER and BOYD Ltd. London (1949)
- 10) FLYNN, F. and
A. MAIZELS: Cation control in human erythro-
cytes; J. Phys. 110 (1949) 301
- 11) FORMANEK, K.: Zur Beeinflussung der Blutzucker-
regulation durch Dihydrochloro-
thiazid; Wien. Med. Wschr. 75 (1963)
211 - 213
- 12) GARGANO, N. et
O. BARTORELLI: In: Ergebnisse des internat.
Furosemid - Symposium in Bad
Homburg v. d. H. (1963) 129
- 13) GLYNN, I. M.: Ion fluxes in red cells; J. Physiol.
134 (1956) 278
- 14) GLYNN, I. M.: The ionic permeability of the
red cell membrane; Progr. Bio-
phys., biophys. Chem. 8 (1957) 241
- 15) GOLDNER, M. G.,
H. ZAROWITZ,
S. AKGUN: Hyperglycemia and glucosuria due
to thiazide derivatives administered
in diabetes mellitus; New Engl.
J. Med. 263 (1960) 403 - 405
- 16) GROSS, W.: Diskussionsbemerkung, In: Hochdruck-
Forschung, II. Symposium in Freiburg i.
Br.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart
(1965) 393
- 17) GROSS, W.: Habilitationsschrift: Störungen bio-
logischer Transportmechanismen bei
Hepatopathien (1964/65) 76 - 101
- 18) GROSS, W.: Das Verhalten der Glucose in Serum und
Erythrocyten nach Gabe von Tolbutamid.
In: Berichte der Physik. Med. Gesellsch.
Würzburg 71 (1962 - 1964) 154 - 162

- 19) HALPRIN, H. : Hyperglycemic reaction to a
hydrochlorothiazide;
J.med. Soc. N.J 57 (1960) 245

- 20) HARRIS, J. E. : Linkage of Na and K active transport
in human erythrocytes; Symp. Soc. exper.
Biol. 7 (1953) 125

- 22) HEIMSOTH, V., Saluretika und Kohlenhydratstoffwechsel;
F. HARTMANN und In: Hochdruck - Forschung, II. Symposium
J. DEIWICK: in Freiburg i. Br.; Georg Thieme Verlag,
Stuttgart (1965) 244

- 23) HEIMSOTH, V., Klinisch-experimentelle Untersuchungen
R. BOLLINGER zur Kohlenhydratstoffwechselstörung durch
und F. HARTMANN: Saluretika; Med. Klinik 15 (1966) 579

- 24) HEINZ, E. : Aktiver Transport von Aminosäuren; In:
Biochemie des aktiven Transportes.
12. Colloqu. der Gesellsch. für Physiol.
Chemie; Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961) 167

- 25) HILTON, J. G., Toxic reactions to etacrynic acid, a
E. KESSLER: new oral diuretic; J. New Drugs 4 (1964)
93 - 97

- 26) HOKIN, L. E. and Studies on the carrier function of
M. R. HOKIN: phosphatidic acid in sodium transport;
J. gen. Physiol. 44 (1960) 61

- 27) HOKIN, L. E. and Biological transport; Ann. Rev. Biochem.
M. R. HOKIN: 32 (1963) 553

- 28) HOLTMEIER, H. J. Diuretika und diätetischer Kochsalz-
und F. MARONGIN: entzug; Med. Klin. 45 (1966) 1787

- 29) HUTCHEON, D. E., Diuretic action of furosemide;
D. MEHTA and Arch. Intern. Med. 115 (1965)
A. ROMANO: 542 - 546

- 30) JAHRMÄRKER, H. : Allgemeine Nebenwirkungen der diure-
tischen Therapie; in: Diurese und
Diuretika; Intern. CIBA-Symposium
(1959) 190 - 210

- 31) KLEINFELDER, H. : In: Ergebnisse des intern. Furosemid
Symposium in Bad Homburg v. d. H.
(1963) 125

- 32) KIESLING, I. : In: Ergebnisse des intern. Furosemid
Symposion in Bad Homburg v. d. H.
(1963) 118
- 33) KRONEBERG, G. : Diskussionsbemerkung; In: Hochdruck-
Forschung; II. Symposion in Freiburg
i. Br.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart
(1965) 392
- 34) KÖNIGSTEIN, R. P. : Diabetesmanifestationen nach massiver
Diuretikatherapie; Wien. Med. Wschr.
113 (1963) 356
- 35) KÖNIGSTEIN, R. P. Die Verwendung von Saluretika bei
und G. MÄHR: Diabetikern; Wien. Med. Wschr. 112
(1962) 82 - 84
- 36) LARRIZA, P. : In: Ergebnisse des intern. Furosemid
Symposion in Bad Homburg v. d. H.
(1963) 71
- 37) LEFÈVRE, P. G. : Evidence of active transfer of certain
non - electrolytes across the human
red cell membrane; Biol. Bull. Americ.
93 (1947) 224
- 38) LEFÈVRE, P. G. : Evidence of active transfer across
the human erythrocyte membrane;
J. gen. Physiol. 31 (1948) 224
- 39) LEFÈVRE, P. G. : Futher characterisation of the
sugar transfer system in the red cell
membrane by the use of phloretin;
Fed. Proc. 12 (1953) 84
- 40) LEFÈVRE, P. G. : The evidence for active transport
of monosaccharides across the red
cell membrane; Symp. Soc. exper. Biol.
8 (1954) 118 - 135
- 41) LEFÈVRE, P. G. The mechanism of glucose transfer
and M. E. LEFÈVRE into and out of the human red cell;
J. gen. Physiol. 35 (1952) 891 - 906
- 42) LEFÈVRE, P. G. and The mechanism of glucose transfer
M. E. LEFÈVRE: into and out of the human red cell;
J. gen. Physiol. 35 (1952) 891 - 906

- 43) MÄHR, G. und K. ROMMEL: Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Hydrochlorothiazid und Furosemid; Wien. Klin. Wschr. 44 (1966) 48
- 44) MAIZELS, M.: Factors in active transport of cations; J. gen. Physiol. 112 (1957) 59
- 45) MENG, K. und G. Kroneberg: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. Pharmac. 251 (1965) 433, zitiert nach 61)
- 46) MEYTHALER, F.: Hypertonie bei Diabetes mellitus; In: Hochdruck-Forschung, II. Symposition in Freiburg i. Br.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965) 248 - 258
- 47) MUSCHAWEK, R. und P. HAJDÚ: Die saluretische Wirksamkeit der Chlor-N-(2-furylmethyl-) 5-sulfanyl-anthranilsäure; Arzneimittelforschung 14 (1964) 344 - 47
- 48) MUSTALA, O. and S. TOIVONEN: Comparison of the diabetogenic effects of the chlorothiazide and furosemide; Ann. Med. Fenn. 54 (1965) 75 - 80
- 49) NETTER, H.: Mögliche Mechanismen und Modelle für aktive Transportvorgänge; In: Biochemie des aktiven Transportes; 12. Colloqu. der Gesellsch. für physiol. Chem., Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961) 15 - 53, 29
- 50) NICOLE, J. C. und W. PULVER: Hyperglykämischer Effekt durch Salidiuretika bei Diabetes mellitus; Helv. Med. Acta 29 (1962) 556 - 562
- 51) PARK C. R., R. L. LOST, C. F. CALMAN, J. H. WRIGHT jr., L. H. JOHNSON, H. E. MORGAN: In: CIBA-Foundation of endocrinology 9 (1956) 240 - 260, zitiert nach 54)

- 52) PARK, C. R.,
H. E. MORGAN,
E. CADENAS,
D. M. REGEN: Regulation in glucose uptake in muscle II. Rate limiting steps and effects of insulin and anoxia in heart muscle from diabetic rats; J. Biol. Chem. 236 (1961) 262
- 53) PELTOLA, P.: In: Ergebnisse des intern. Furosemid Symposium in Bad Homburg v. d. H. (1963) 46
- 54) POST, R. L.,
H. E. MORGAN,
C. R. PARK: Regulation of glucose uptake in muscle III. The interaction of membrane transport and phosphorylation in the control of glucose uptake; J. Biol. Chem. 236 (1961) 269
- 55) POST, R. L.,
C. R. MERRIT,
C. R. KINSOLVING,
C. D. ALBRIGHT: Membrane adenosine-triphosphatase as a participant in the active transport of sodium and potassium in the human erythrocyte; J. Biol. Chem. 235 (1960) 1796
- 56) POST, R. L. and
C. D. ALBRIGHT: Membrane adenosine-triphosphatase system as a part of a system for active sodium and potassium transport; In: Membrane transport and metabolism, Symp. Prague (1960)
- 57) RAPOPORT, M. J.
and H. F. HURD: Thiazide-induced glucose intolerance treated with potassium; Arch. int. Med. 113 (1964) 405
- 58) REUTTER, F. M.
und A. LABHART: Saluretika und Glucosetoleranz; Helv. Med. Acta 28 (1961) 487
- 59) RIECKER, G. und
M. v. BUBNOFF: Ionenverteilung und Zellwassergehalt; In: Diurese und Diuretika, intern. CIBA-Symposium, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1959) 68
- 60 ROSENBERG, T.: On accumulation and active transport in biological systems; I. Thermodynamic considerations, Acta Chem. Scand. 2 (1948) 14 - 33
- 61) ROSENBERG, T.
and W. WILL-
BRANDT: Enzymatic processes in cell membrane penetration; Intern. Rev. Cytol. 1 (1952) 65 - 92

- 62) ROSENBERG, T. : The concept and definition of active transport; Symp. Soc. exper. Biol. 8 (1954) 27
- 63) SCHÄFER, H. E., F. MUFFERT und A. SCHÄFER: Beeinflussung der Hämodynamik durch intravenös verabfolgte Diuretika; Z. ges. Inn. Med. 9 (1961) 364 - 374
- 64) SENFT, G. : Beeinflussung hormonaler und enzymatischer Regulationen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Anwendung von Benzothiadiazinen; Internist 8 (1966) 426 - 435
- 65) SHAPIRO, A. P., T. G. BENEDEK and J. L. SMALL: Effect of thiazides on carbohydrate metabolism in patients with hypertension; New Engl. J. Med. 265 (1961) 1028 - 1033
- 66) SLEIN, M. W. : Bestimmung von D-Glucose; In: Methoden der enzym. Analyse, Verlag Chemie (1962)
- 67) SOLOMON, A. K. : The permeability of the human erythrocytes to sodium and potassium; J. gen. Physiol. 36 (1952/53) 37
- 68) SOLOMON, A. K. : Physiology of cell membrane; J. gen. Physiol. 43 (1960) 1
- 69) STRAUB, F. B. : Über die Akkumulation der Kaliumionen durch menschliche Erythrocyten; Acta physiol. Acad. Sci. Hung. 4 (1953) 235
- 70) SZÉKELY, M., S. MANYAI u. F. B. STRAUB: Über den Mechanismus der osmotischen Hämolyse; Acta physiol. Acad. Sci. Hung. 3 (1952) 571
- 71) USSING, H. H. : The frog skin potential; J. gen. Physiol. 43 (1960) 135
- 72) USSING, H. H. : Experimental evidence and biological significance of active transport; In: Biochemie des aktiven Transportes; 12. Colloqu. Gesellsch. Physiolog. Chem. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961)

- 73) USSING, H. H. : Transport through biological membranes; Ann. Rev. Physiol. 15 (1953) 1
- 74) VEYRAT, R. : Les effets secondaires insidérables des nouveaux diurétiques dérivés des sulfonamides; Med. et Hygien. Geneve 18 (1960) 520 - 542
- 75) WARBURG, O. : Wasserstoffübertragende Fermente; Verlag Dr. W. Saenger, Berlin (1948)
- 76) WIDDAS, W. F. : Facilitated transfer of hexose across the human erythrocyte membrane; J. Physiol. Brit. 125 (1954) 163 - 180
- 77) WIDDAS, W. F. : Kinetics of glucose transfer across the human erythrocyte membrane; J. Physiol. Congr. (1953) 885 - 886
- 78) WILBRANDT, W. : Die Abhängigkeit der Ionenpermeabilität vom glykolytischen Stoffwechsel; Pflüg. Arch. ges. Physiol. 243 (1940) 519
- 79) WILBRANDT, W. : The relation between rate and affinity in carrier transports; J. cell. comp. Physiol. 47 (1956) 137
- 80) WILBRANDT, W. : Permeabilität, aktiver Transport und Trägermechanismus; Dtsch. Med. Wschr. 82 (1957) 1153
- 81) WILBRANDT, W. : Aktiver Transport durch Grenzflächen; 102. Verhandl. Naturforsch. Ärzte München 1962, Springer Verlag Berlin (1963)
- 82) WILBRANDT, W. : Aktiver Transport org. Moleküle; Wiss. Konfer. Gesellsch. Dtsch. Naturforsch. u. Ärzte: Funktionelle und morphol. Organisation der Zelle. Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1962) 219 - 231
- 83) WILBRANDT, W. : Zuckertransporte; In: Biochemie des aktiven Transportes; 12. Colloqu. Gesellsch. Physiol. Chemie; Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961) 121 - 125
- 84) WOLFF, F. W.,
W. W. PARMELY,
K. WHITE and
R. OKUN: Drug-induced diabetes; J. Amer. Med. Assoc. 185 (1963) 568 - 575

- 85) WOLLHEIM, E.: Diskussionsbemerkung; In: Hochdruck-Forschung, II. Symposion in Freiburg i.Br.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964) 391
- 86) WOLLHEIM, E.: Untersuchungen über lokale Veränderungen in der Blutzusammensetzung und Blutverteilung; I. Mitteilung: Alimenter Reiz, Elektrolytverteilung und Wasserbewegung; Z. Ges. exper. Med. 52 (1926) 508 - 522
- 87) ZAHND, R.G.: In: Ergebnisse des intern. Furosemid Symposion in Bad Homburg v. d. H. (1963) 119
- 88) ZATUCHNI, J. and F. KORDASZ: The diabetogenic effects of thiazide therapy; J. Amer. Med. Assoc. 175 (1961) 618

LEBENS LAUF

Am 14.10.1940 wurde ich, Hans-Jürgen Spech, als Sohn des Dipl.-Ing. Baurat a.D. E. Spech und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Oehlrich, in Neunkirchen an der Saar geboren. Von 1947 - 1952 besuchte ich die Volksschule in Schalksmühle/Volme und Dortmund-Marten. 1952 trat ich in das humanistische Stadtgymnasium in Dortmund ein und legte 1962 an der Otto-Kühne-Schule in Bad Godesberg das Abitur ab. Im gleichen Jahr immatrikulierte ich mich an der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg für das Studium der Medizin. 1963 bestand ich hier die naturwissenschaftliche, 1965 die ärztliche Vorprüfung und im SS 1968 die ärztliche Prüfung.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hans-Jürgen Spech

